

**Beziehungen zwischen intaktem Parathormon,
Kalzium und Phosphat in Abhängigkeit vom Ausmaß
der chronischen Niereninsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena
von Nadine Leibelung
geboren am 16.05.1981 in Nordhausen

Gutachter

1.
2.
3.

Tag der öffentlichen Verteidigung

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol
25(OH)D ₃	25-Hydroxycholecalciferol
Abb.	Abbildung
Alb	Albumin
ANOVA	Analysis of Variance
APNK	angeborene polyzystische Nierenerkrankung
BMI	body mass index, Körpermasseindex
Ca	Kalzium
CA	California
Ca×P	Kalzium-Phosphat-Produkt
CNI	chronisch niereninsuffiziente Patienten
DEXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie
DP	Dialysepatienten
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hst	Harnstoff
HPT	Hyperparathyreoidismus
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
Interst. Nephritis	interstitielle Nephritis
iPTH	intaktes Parathormon
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KfH	Kuratorium für Hemodialyse
Krea	Serumkreatinin
KreaCl	Kreatinin-Clearance
lin.	linear
log.	logarithmisch

LWS	Lendenwirbelsäule
m	männlich
mRNA	messenger ribonucleic acid
neg VW	negativer Vorhersagewert
ns	nicht signifikant
p.a.	posterior-anterior
p.o.	per os
Pat.	Patient
PC	Personal Computer
PN	Pyelonephritis
PO ₄	Phosphat
pos VW	positiver Vorhersagewert
R ²	Bestimmtheitsmaß
RIA	Radioimmunassay
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
Sens	Sensitivität
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
Spez	Spezifität
χ^2	Chi-Quadrat
TP	Totalprotein
Vit.D	Vitamin D
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Grundlagen des Knochenstoffwechsels	3
2.2 Renale Insuffizienz als Störfaktor des normalen Knochenstoffwechsels	4
1.2.1 Nebenschilddrüsenveränderungen	5
1.2.2 Veränderungen am Knochen	5
1.2.3 Kardiovaskuläre und andere Auswirkungen	5
2.3 Wann entwickelt sich das Bild eines sekundären Hyperparathyreoidismus?	6
2.4 Therapiemöglichkeiten chronisch niereninsuffizienter Patienten	7
3 Ziele der Arbeit	8
4 Methodik und Material	9
4.1 Studiendesign	9
4.2 Studienpopulation	9
4.3 Datenerhebung	10
4.4 Statistische Auswertung	18
5 Ergebnisse	22
5.1 Patientencharakteristika	22
5.2 Knochenstoffwechsel	27
5.2.1 Knochenstoffwechselfparameter	27
5.2.2 Analyse von Diagnose und Therapie	30
5.2.3 Intaktes Parathormon und andere Parameter in Abhängigkeit von der Therapie mit Vitamin D	32
5.2.4 Beziehung zwischen intaktem Parathormon und 25(OH)D ₃	37

5.2.5 Zusammenhang zwischen intaktem Parathormon, Parametern der Nierenfunktion sowie des Knochenstoffwechsels	38
5.2.5.1 CNI-Patienten	39
5.2.5.2 Dialysepatienten	40
5.2.5.3 Mathematische Ableitung von iPTH aus Laborparametern	50
5.2.5.4 Analyse von Modellen mit multipler Regressionsanalyse	54
5.2.5.5 Vierfeldertest	55
6 Diskussion	59
7 Schlussfolgerung	80
Abbildungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Literaturverzeichnis	
Danksagung	
Lebenslauf	
Ehrenwörtliche Erklärung	

1 Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war es, Schwellenwerte für das intakte Parathormon (iPTH) anhand von klinisch-chemischen Parametern zu ermitteln. Als geeignete Variable konnte durch schrittweisen Ausschluss der Parameter Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und Kreatinin-Clearance das Serumkreatinin als signifikant herausgestellt werden. Bei einem Serumkreatinin von etwa 60 $\mu\text{mol/l}$ kann mit einem Parathormon von etwa 65 ng/l gerechnet werden, bei 280 $\mu\text{mol/l}$ mit einem iPTH-Spiegel von 130 ng/l, bei 500 $\mu\text{mol/l}$ mit einem iPTH-Spiegel von 195 ng/l und bei Kreatininwerten von 710 $\mu\text{mol/l}$ kann mit einem iPTH-Spiegel von 260 ng/l gerechnet werden. Je höher der Serumkreatininwert, desto höher die Sensitivität. Die anderen o.g. Parameter sind weniger zuverlässig (Tab.14). Diese Schwellenwerte sollen keine direkten iPTH-Spiegel vorhersagen, sondern der Näherung der iPTH-Spiegel in Abhängigkeit von der Nierenfunktionen dienen.

Ziele und Hintergrund: Der Zusammenhang zwischen den Parametern des Knochenstoffwechsels und dem iPTH-Spiegel ist bei chronisch niereninsuffizienten (CNI) Patienten unklar und bedarf der systematischen Analyse. Außerdem sollte geprüft werden in welchem Ausmaß die Richtlinien zur Prävention und Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei CNI-Patienten Beachtung finden und die vorgegebenen Ziele erreicht werden. Im Rahmen der Qualitätssicherung sind kritische Analysen individueller Behandlungssituationen erforderlich.

Methoden: Eine retrospektive Analyse von Patienten des Funktionsbereiches Nephrologie der Klinik für Innere Medizin III der FSU Jena wurde durchgeführt. 192 Patienten der ambulanten bzw. stationären Betreuung mit chronischer Niereninsuffizienz und einer Bestimmung des iPTH-Spiegels zwischen 1999 und 2001 wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit malignen metastasierenden Erkrankungen, Sepsis, schwerer Leberinsuffizienz und einem Multiorganversagen. Es wurden demographische Charakteristiken erhoben sowie iPTH-Spiegel, Knochenstoffwechselindikatoren, die aktuelle Vitamin D- und Phosphatbinderdosis. Eine Gruppe von 69 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

und Dialysetherapie (DP) wurde hinsichtlich der gleichen Parameter als Begleitgruppe untersucht. Es wurden deskriptive Statistiken berechnet, statistische Gruppenvergleiche durchgeführt, Korrelationen, Regressionsanalysen im multiplen linearen Modell und Kontingenztafeln berechnet.

Ergebnisse: Durchschnittlich waren die Patienten 62 Jahre alt. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnoseverteilung, Blutdruck, Knochen- und Muskelschmerzen und atraumatischer Fraktur in der Anamnese unterschieden sich CNI- und Dialysepatienten nicht. Die CNI-Patienten wiesen eine durchschnittliche Kreatinin-Clearance von 26,9 ml/min auf und befanden sich im Stadium 3 und 4 nach K/DOQI. Der mittlere iPTH-Spiegel der CNI-Patienten betrug 141,8 ng/l; er lag knapp unterhalb des empfohlenen Bereiches nach K/DOQI (150-300 ng/l). Die Dialysepatienten wiesen einen mittleren iPTH-Wert von 253,1 ng/l auf und lagen somit innerhalb dieses Bereiches. Die mittleren Kalzium-, Albumin- und 25(OH)D₃-Spiegel beider Gruppen unterschieden sich nicht, die Phosphatwerte, die aktiven Vitamin D- und Totalprotein-Spiegel waren signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich. Signifikante Korrelationen ergaben sich für Kreatinin-Clearance, Serumkreatinin, Harnstoff, Phosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt mit iPTH in der CNI-Gruppe ($p < 0,01$). In der Dialysegruppe waren keine signifikanten Zusammenhänge nachweisbar. Im multiplen linearen Modell wurde nach Wichtung der Parameter nur das Serumkreatinin als entscheidende Einflussgröße zurückbehalten. Die beste statistische Vorhersage ergab sich für die 2- bis 4fache iPTH-Erhöhung bei einem Serumkreatinin $\geq 300 \mu\text{mol/l}$. Eine Vitamin D-Therapie erfolgte bei 49 % der CNI- und 71 % der Dialysepatienten. Die Validität der Ergebnisse hinsichtlich Störfaktoren und die Abhängigkeit von der individuellen Behandlungssituation wurden diskutiert.

Schlussfolgerungen: Die CNI- und Dialysepatienten wiesen die in den K/DOQI-Guidelines empfohlenen iPTH-Werte von 150-300 ng/l auf. Eine Vorhersage von iPTH-Spiegeln aus Laborparametern ist zuverlässig nur bei CNI-Patienten möglich. Die wichtigsten Assoziationen ergaben sich zum Serumkreatinin, zur Kreatinin-Clearance und zum Phosphat. Eine Intensivierung der Vitamin D-Therapie kann in beiden Gruppen zu einer Verbesserung der Situation des sHPT beitragen.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen des Knochenstoffwechsels

Im menschlichen Körper stellt das Knochensystem eine biomechanische Stütz- und Schutzfunktion dar sowie einen entscheidenden Kalzium- und Phosphatspeicher. Es zeichnet sich durch eine exakte Regulation von Knochenresorptions- und Knochenbildungsvorgängen aus und kann auf Sollwertverstellungen adäquat reagieren, um das Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau aufrecht zu erhalten [69]. Eine entscheidende Rolle im Knochenstoffwechsel stellen das biologisch aktive intakte Parathormon (iPTH) und die Vitamin D-Metaboliten dar. Parathormon wird in den Nebenschilddrüsen synthetisiert und stimuliert in physiologischen Konzentrationen die Knochenneubildung über eine Vermehrung der Osteoblasten-Vorläuferzellen, während es in erhöhten Konzentrationen diese Synthese hemmt und Osteoklasten, welche den Knochen abbauen, stimuliert [38]. Wird ein Absinken des Kalziumspiegels im Blut über entsprechende Rezeptoren der Parathyreoideazellen gemessen, so reagiert das System mit einer gesteigerten Sekretion des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen. Parathormon mobilisiert daraufhin über eine Osteoklastenstimulation Kalzium aus dem Skelettsystem, erhöht die tubuläre Reabsorption in den Nieren und die intestinale Aufnahme von Kalzium. Im Zuge der Mobilisation des Kalziums aus dem Knochen wird auch vermehrt Phosphat freigesetzt, welches aufgrund einer erhöhten Parathormonsekretion zur Ausscheidung gebracht wird.

Der potenteste Vitamin D-Metabolit ist das Calcitriol. Unter Einwirkung von UV-Strahlung wird sein Vorläufer Cholecalciferol in der Haut gebildet. Dieses wird in der Leber zu $25(\text{OH})\text{D}_3$ (25-Hydroxycholecalciferol) durch Hydroxylierung an Position 25 und danach in der Niere durch die 1α -Hydroxylase an Position 1 zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol) umgewandelt. Sämtliche Vitamin D- Metaboliten erreichen über Transportproteine die Erfolgsorgane Knochen, Darm und Niere und binden dort an die im Inneren des Zellkernes gelegenen D-Rezeptoren. Bei sinkendem

Kalziumspiegel wird im proximalen Dünndarm die Resorption von Kalziumionen und in der Niere im distalen Tubulus die Rückresorption von Kalzium und Phosphat stimuliert [38]. Zu den Calcitriolfunktionen gehören die direkte Inhibition der PTH-Genexpression und Proliferation von Nebenschilddrüsenzellen sowie die indirekte Hemmung der PTH-Sekretion [38]. Unter Parathormon und verminderter Kalzium- bzw. Phosphatkonzentration wird die Aktivität der 1α -Hydroxylase stimuliert und vermehrt Calcitriol gebildet [38]. Das dritte calcitrope Hormon Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert und durch einen erhöhten Kalziumspiegel stimuliert. Calcitonin bewirkt einen Abfall der Serumkalziumkonzentration.

2.2 Renale Insuffizienz als Störfaktor des normalen Knochenstoffwechsels

Das Gleichgewicht von Knochenaufbau und -abbau kann lokal, z.B. durch mechanische Belastungen, Knochenbrüche oder Vaskularisierungsstörungen und systemisch gestört werden [69]. Die chronische Niereninsuffizienz stellt einen systemischen Störfaktor dar. Durch die Einschränkung der Nierenausscheidungsfunktionen erhöhen sich die harnpflichtigen Substanzen im Blut. Eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verursacht frühzeitig eine Reduktion der Phosphatexkretion und damit eine Hyperphosphatämie. Durch den erhöhten Phosphatspiegel wird die 1α -Hydroxylase direkt gehemmt, was einen Abfall der 1,25-Dihydroxycholecalciferolsynthese nach sich zieht. Es resultiert eine verminderte intestinale Kalziumabsorption und eine Hypokalzämie. Der Abfall des Kalziumspiegels im Blut stellt einen Stimulationsreiz für die Parathyreoidea dar [10, 69]. Zunächst fördert eine erhöhte Parathormonbildung die renale Phosphatausscheidung über die Nieren trotz eingeschränkter Clearance, stimuliert die Knochenresorption, wodurch vermehrt Kalzium freigesetzt wird, und die renale Calcitriolsynthese [69]. Es werden so auf Kosten eines steigenden iPTH-Spiegels normale Kalzium- und Phosphatspiegel erhalten.

2.2.1 Nebenschilddrüsenveränderungen

Der Preis der wieder hergestellten Normokalzämie und –phosphatämie stellt die Hyperplasie der Nebenschilddrüsen dar [10]. Zu Beginn des chronischen Nierenversagens erfordern niedrige Kalzium- und Calcitriolspiegel eine erhöhte Parathormonsekretion. Mit Fortschreiten der Erkrankung vermindern sich jedoch die Vitamin D- und Kalziumrezeptoren, wodurch das Nebenschilddrüsen Gewebe resistenter für Calcitriol und Kalzium wird. Unabhängig von diesen beiden Parametern induziert Phosphat eine Nebenschilddrüsenhyperplasie über einen posttranskriptionalen Mechanismus, der die PTH-Synthese und -sekretion erhöht [62].

2.2.2 Veränderungen am Knochen

Im Laufe der Zeit entwickelt sich durch die Knochenresorption zur Aufrechterhaltung normaler Kalziumspiegel im Blut das Bild der renalen Osteopathie [38]. Es wird zwischen 3 verschiedenen Typen renaler Knochenveränderungen unterschieden. Neben der Osteitis fibrosa, die einen durch sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) verursachten gesteigerten Knochenumsatz aufweist, können die Osteomalazie mit reduziertem Knochenumsatz und ansteigendem Volumen unmineralisierter Knochenmasse sowie adynamie oder aplastische Knochenveränderungen mit reduziertem Knochenumsatz ohne gesteigerte Osteoidanhäufung auftreten [58].

2.2.3 Kardiovaskuläre und andere Auswirkungen

Des Weiteren erhöht sich aufgrund hoher Phosphatspiegel im Blut das Kalzium-Phosphat-Produkt, was mit kardialer, vaskulärer, periartikulärer, parenchymaler und Weichgewebsskalkifizierung assoziiert ist [3] und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko darstellt

[2]. Kardiovaskuläre Ereignisse stellen die häufigste Todesursache chronisch niereninsuffizienter Patienten dar [68]. Sie führen zu Komplikationen, wie Myokardischämie, Myokardinfarkt oder Arrhythmie [60]. Meist können bei chronisch niereninsuffizienten Patienten zusätzliche Risikofaktoren, wie z.B. Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Hyperhomozysteinämie, für arteriosklerotische Läsionen festgestellt werden [5].

2.3 Wann entwickelt sich das Bild eines sekundären Hyperparathyreoidismus?

Ist der Parathormonspiegel sekundär über den Referenzbereich von 10 bis 65 ng/l erhöht, spricht man von einem Hyperparathyreoidismus (HPT). Da Parathormon renal degradiert wird, kumuliert es bei Niereninsuffizienz und der sekundäre Hyperparathyreoidismus beginnt bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz [38]. An einer dauerhaften Stimulation des PTH bei fortschreitender Niereninsuffizienz sind folgende Mechanismen beteiligt:

1. Calcitriolmangel durch Abnahme der Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase aufgrund eines Nephronverlustes und metabolischer Azidose,
2. Abfall des ionisierten Kalziums [36],
3. Phosphatretenion [15, 38, 45] und resultierend hohe Phosphatspiegel [1].

Der im Zuge einer Niereninsuffizienz entstehende sekundäre Hyperparathyreoidismus ist vom primären und tertiären Hyperparathyreoidismus abzugrenzen. Als primärer Hyperparathyreoidismus wird eine erhöhte Parathormonsekretion durch ein Nebenschilddrüsenadenom oder -karzinom bezeichnet. Serumkalzium- und

Serumparathormonspiegel sind im Plasma erhöht, der Phosphatspiegel ist erniedrigt. Eine reaktiv erhöhte PTH-Sekretion durch renal oder intestinal bedingten Kalziummangel wird als sekundärer HPT bezeichnet. Parathormon und Phosphat sind im Plasma erhöht, während Kalzium erniedrigt ist. Der tertiäre HPT entwickelt sich oft nach langjährigem sekundärem Hyperparathyreoidismus. Er stellt eine autonome Hyperplasie mit monoklonaler Proliferation der Nebenschilddrüsenzellen dar. Die iPTH- und Kalziumspiegel sind erhöht, während das Plasmaphosphat erniedrigt sein kann.

2.4 Therapiemöglichkeiten chronisch niereninsuffizienter Patienten

Da die Ablagerung von Kalzium in den Gefäßen eine höhere Mortalität der renal insuffizienten Patienten bedeutet, stellen die Kontrolle der Serumphosphatspiegel und des Kalzium-Phosphat-Produktes eine wichtige Präventionsmöglichkeit dar. Die Hyperphosphatämie wird durch Reduktion des mit der Nahrung zugeführten Phosphates, durch Reduktion der Proteinzufuhr, mit Phosphatbindern, welche die Nahrungsphosphatabsorption limitieren, oder mittels Dialyse therapiert [7]. Um eine Progression des sich entwickelnden Hyperparathyreoidismus zu kontrollieren, werden aktive Vitamin D-Präparate zugeführt. Diese Therapie bringt jedoch Probleme mit sich. Da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ neben einem Anstieg der intestinalen Phosphat- und Kalziumresorption auch eine Mobilisation von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen verursacht, steigt das Risiko der Gewebekalzifikation [7], der renalen Osteodystrophie [61] und einer Hyperphosphatämie [8].

3 Ziele der Arbeit

Das Fortschreiten der Niereninsuffizienz geht mit einer Erhöhung der Kreatinin- und Phosphatspiegel einher und wird durch diese negativ beeinflusst. Die Knochenumbauvorgänge werden durch z.T. aufwändige und kostenintensive Analyse verschiedener klinisch-chemischer Parameter, darunter auch das Parathormon, gemessen.

Diese Studie stellt sich zum Ziel, den Parathormonspiegel in Korrelation zum Kalzium-, Phosphat- und Kreatininspiegel im Serum bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu bewerten. Daraus könnten Empfehlungen resultieren, ab welchem Phosphat-, Kreatinin- oder Kalziumspiegel eine Vitamin D-Therapie sinnvoll oder unnötig ist, um Sekundärveränderungen vorzubeugen bzw. zu limitieren.

Zudem sollen signifikante Beziehungen zwischen Parathormonspiegel, Kalzium, Phosphat und anderen Knochenstoffwechselfparametern vor Einsatz einer Dialysetherapie beschrieben werden.

Die Prävalenz eines Hyperparathyreoidismus soll bei chronisch niereninsuffizienten und Dialysepatienten ermittelt werden.

Die Beeinflussung sHPT mittels einer Vitamin D-Therapie stellt ein weiteres Problem dar.

Es werden Unterschiede zwischen nicht dialysepflichtigen und Dialysepatienten dargestellt.

Das Bewusstsein für die Wichtigkeit von Serumphosphat-, Serumkalzium- und iPTH-Spiegelkontrollen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz soll mit dieser Studie in den Vordergrund gerückt werden.

4 Methodik und Material

4.1 Studiendesign

Die Daten dieser Arbeit wurden retrospektiv in Form einer Querschnittstudie erhoben.

Es wurden Vergleiche zwischen den folgenden zwei Patientengruppen vorgenommen:

1. Chronisch niereninsuffiziente Patienten (CNI) vor Dialysebehandlung
2. Terminal niereninsuffiziente Patienten mit Dialysebehandlung (DP)

4.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 192 ambulanten und stationären Patienten des Funktionsbereiches Nephrologie der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Jena, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2001 betreut wurden und einen Serumkreatininspiegel $>150 \mu\text{mol/l}$ hatten. Diese Patienten kamen aus dem Einzugsgebiet Jena und umliegenden Landkreisen.

Außerdem wurden Dialysepatienten des Kuratorium für Heimdialyse (KfH) Jena in die Analyse einbezogen. Dort wurden im Erhebungszeitraum 124 Patienten betreut. Anhand eines Randomisierungsverfahrens wurde jeder zweite Patient, insgesamt 69 Patienten, in die Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Nierenversagen jeder Genese, mit malignen metastasierenden Erkrankungen bzw. Knochenmetastasen sowie Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, einer Sepsis, einer schweren

Leberinsuffizienz und einem Multiorganversagen. Außerdem wurden schwangere Patientinnen von der Untersuchung ausgeschlossen.

4.3 Datenerhebung

Die Daten wurden aus den Krankenakten der nephrologischen Ambulanz bzw. aus stationären Akten und Entlassungsbriefen oder aus Akten des Kuratoriums für Heimdialyse entnommen.

Die Datenerhebung erfolgte anhand einer standardisierten Variablenliste mit folgenden Parametern:

Alter und Geschlecht

Das Merkmal Alter in Jahren wurde in acht verschiedene Altersklassen unterteilt. Es wurde mit dem zwanzigsten Lebensjahr begonnen und in Schritten von zehn Jahren aufwärts gezählt. Das Geschlecht wurde dokumentiert.

Körpergewicht und Körpergröße

Es wurden Körpergewicht und –größe erfasst und daraus das indexierte Körpergewicht [kg/m²] („body mass index, BMI“) wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Durch den Körpermasseindex kann das Übergewicht als Risikofaktor abgeschätzt werden. Eine Adipositas liegt vor, wenn der BMI 25 kg/m² überschreitet [23]:

Gewichtsklassifikation:	BMI [kg/m ²]:
- Normalgewicht	18,5-24,9
- Übergewicht	25,0-29,9
- Adipositas Grad 1	30,0-34,9
- Adipositas Grad 2	35,0-39,9
- Adipositas Grad 3	40,0 oder mehr

Renale Diagnosen

Folgende Diagnoseeinteilungen lagen als Ursache der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde:

- a) Glomerulonephritis (24,5 %)
- b) Interstitielle Nephritis/Pyelonephritis (PN) (20,3 %)
- c) Diabetische Nephropathie (28,4 %)
- d) Angeborene polyzystische Nierenerkrankung (APNK) (5,0 %)
- e) Sonstige Nierenerkrankungen (21,8 %)

Unter sonstige Nierenerkrankungen wurden hypertensive bzw. arteriosklerotische Nephropathien, kongenitale Anomalien der Harnwege und Nieren, AA-Amyloidose sowie Refluxnephropathien klassifiziert.

Frakturen, Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen

Das Vorhandensein von atraumatischen Frakturen, Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen in der Anamnese wurde dokumentiert. Diese wurden den Angaben des letzten Arztbriefes entnommen.

Blutdruckwerte

Drei Blutdruckmessungen an aufeinanderfolgenden Tagen wurden aus den Akten erfasst und der Mittelwert bestimmt. Die Blutdrücke der Dialysepatienten wurden prädialytisch gemessen. Anhand des so berechneten durchschnittlichen Blutdruckes wurden diejenigen Patienten als Hypertoniker eingestuft, die eine dauerhafte Erhöhung des systolischen Blutdruckes über 140 mmHg und/oder des diastolischen Blutdruckes über 90 mmHg aufwiesen oder unter antihypertensiver Therapie standen.

Einteilung in Niereninsuffizienzstadien

Die Studienpopulation wurde anhand der Cockcroft und Gault- Formel zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance in 5 Stadien der Niereninsuffizienz eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach den K/DOQI-2002-Richtlinien der US-National Kidney Foundation [52]:

- a) Stadium 1: Glomeruläre Filtrationsrate ≥ 90 ml/min
- b) Stadium 2: Glomeruläre Filtrationsrate 60-89 ml/min
- c) Stadium 3: Glomeruläre Filtrationsrate 30-59 ml/min
- d) Stadium 4: Glomeruläre Filtrationsrate 15-29 ml/min
- e) Stadium 5: Glomeruläre Filtrationsrate < 15 ml/min

Medikamentenanamnese

Die aktuelle Medikation der Patienten wurde aus den Arztbriefen zum Zeitpunkt der Erhebung der klinisch-chemischen Variablen entnommen. Dabei wurden insbesondere Vitamin D-Präparate und Phosphatbinder mit ihrer jeweiligen Tagesdosis erfasst.

Vitamin D-Therapie

Die Wochendosierung des 25-Hydroxycholecalciferols, des 1,25-Dihydroxycholecalciferols sowie des Alfacalcidols in $\mu\text{g}/7\text{Tage}$ wurde errechnet.

Die Patienten wurden nach der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration in folgende drei Gruppen eingeteilt (Cannata-Andia et al. [4]):

- $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10 \text{ ng/l}$
- $10 < 25(\text{OH})\text{D}_3 < 18 \text{ ng/l}$
- $25(\text{OH})\text{D}_3 > 18 \text{ ng/l}$

Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen wurden anhand der gleichen Studie wie folgt aufgegliedert:

- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 < 10 \text{ pg/ml}$
- $10 < 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 < 20 \text{ pg/ml}$
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 > 20 \text{ pg/ml}$

Phosphatbindertherapie

Die Therapie der Hyperphosphatämie erfolgte mit Kalziumacetat, Sevelamer, einer Kombinationstherapie aus beiden bzw. einer Kombination aus Kalziumkarbonat und Sevelamer.

Radiologische Knochendichtemessung

Zur Schätzung des Ganzkörperknochenmineralgehaltes wurde die Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DEXA-Messung) herangezogen. Mittels eines p.a.-geführten Strahlenganges wurde die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes in g/cm^2 aus der Strahlenabsorption bestimmt. Standardisierte Messungen wurden am Schenkelhals und der Lendenwirbelsäule (LWS) durchgeführt [74].

Es wurde unterschieden zwischen einem normalem Befund, einer Osteopenie und einer Osteoporose. Dazu wurden die sogenannten T-Scores der DEXA-Messung herangezogen. Diese waren wie folgt definiert:

Unter dem T-Score ist die Standardabweichung (SD) unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren zu verstehen [30].

Die normalen und pathologischen T-Scores sind für die DEXA-Messungen durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie folgt festgelegt [22]:

- Normbereich, T liegt bis zu einer Standardabweichung unterhalb der Norm (-1 SD)
- Osteopenie, T liegt zwischen -1 und -2,5 Standardabweichungen
- Osteoporose T liegt unter -2,5 Standardabweichungen

Die Diagnosen Osteopenie oder Osteoporose wurden gestellt, wenn pathologische T-Scores an Schenkelhals oder LWS vorlagen.

Blutparameter

Die Laborparameter wurden im Labor des Institutes für klinische Chemie und Labordiagnostik des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena bestimmt. Die Bestimmung der Vitamin D-Spiegel erfolgte im Labor der Universitäts-Kinderklinik. Die Laborwerte der Dialysepatienten des KfH wurden durch das Labor der

Gemeinschaftspraxis Dr. S. Jaeger und Kollegen, Jena, Ärzte für Laboratoriummedizin, durchgeführt. Folgende Laborparameter wurden bestimmt und ausgewertet:

Laborparameter	Einheit	Referenzbereich	Bestimmungsmethode
iPTH	[ng/l]	10,0-65,0	immunologisch
Kalzium	[mmol/l]	2,10-2,55	elektrochemisch
Phosphat	[mmol/l]	0,83-1,48	photometrisch
25(OH)D ₃	[ng/ml]	9,2-45,2	Radioimmunassay
1,25(OH) ₂ D ₃	[pg/ml]	20,0-67,0	Radioimmunassay
Serumkreatinin	[μmol/l]	w: 44,0-96,0 m: 53,0-110,0	photometrisch/colorimetrisch
Harnstoff	[mmol/l]	3,6-8,9	elektrochemisch
Totalprotein	[g/l]	60,0-83,0	photometrisch/colorimetrisch
Albumin	[g/l]	35,0-52,0	photometrisch/colorimetrisch

Tabelle 1. Bestimmungsmethode und Referenzbereich der klinisch-chemischen Parameter

Intaktes Parathormon

Die Bestimmung des intakten Parathormons erfolgte mittels immunometrischem Chemilumineszenz-Assay der Firma Nichols Institute Diagnostics (San Clemente CA, USA). Intaktes PTH besteht aus einem inaktiven Mittelmolekül und zwei aktiven N- und C-terminalen Fragmenten, die durch proteolytische Spaltung im Körper entstehen. Bei der immunologischen Bestimmung des intakten Parathormons werden zwei Antikörper eingesetzt, die spezifisch für die C- und N-terminalen Epitope sind. Diese binden sich an das Parathormon und bilden eine Art „Sandwich“, so dass eine quantitative Bestimmung möglich ist [13, 42].

Kalzium

Kalzium befindet sich im Blut als ionisierte (50 %), als komplexierte diffusible Fraktion (10 %) und als proteingebundene nicht diffusible Form (40%). Die Messung des ionisierten Kalziums erfolgte mittels ionenselektiven Elektroden [13].

Phosphat

Phosphat liegt im Blut als anorganisches und an Phospholipide und Proteine gebundenes organisches Phosphat vor. Für die Diagnostik der Knochenstoffwechselstörungen ist die Bestimmung des anorganischen Phosphates von Bedeutung. Der Nachweis erfolgte durch eine Farbreaktion. Phosphationen reagieren mit Molybdänsäure zu Phosphomolybdänsäure. Diese wird zu Molybdänblau reduziert, welches spektralphotometrisch quantifiziert wird [13].

Kalzium-Phosphat-Produkt

Das Produkt aus Kalzium [mmol/l] mal Phosphat [mmol/l] wurde als Kalzium-Phosphat-Produkt [mmol²/l²] berechnet.

25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃

Zur quantitativen Bestimmung der D-Hormone in menschlichem Plasma oder Serum wurde ein Flüssigphasenradioimmunassay der Firma Nichols Institute Diagnostics (San Clemente CA, USA) durchgeführt. Mittels Aufreinigung des menschlichen Serums oder Plasmas durch Immunextraktion und nachfolgender Quantifizierung mittels ¹²⁵J-RIA wurde 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ nachgewiesen.

Serumkreatinin

Das Serumkreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrat einen orange-roten Komplex, welcher photometrisch bei 520-540 nm nachgewiesen wird [42].

Harnstoff

Harnstoff wird zusammen mit Wasser durch das Enzym Urease zu Ammoniak und Kohlenstoffdioxid umgesetzt. Ammoniak bildet zusammen mit Hydrochlorid und Phenol einen blauen Farbstoff, der bei 530 und 570 nm bestimmt wird [42].

Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance (KreaCl) [ml/min] wurde nach der Formel nach Cockcroft und Gault [6] bestimmt:

$$\text{Krea-Cl} = \frac{(140 - \text{Alter [J]}) \times \text{Gewicht [kg]}}{\text{K} \times \text{Serumkreatinin [\mu mol/l]} \times 0,01131}$$

weiblich : K= 85 ; männlich: K= 72

Albumin

Albumin wurde mit Hilfe des Farbstoffes Bromcresolgrün, der sich bevorzugt an Albumin bindet, nachgewiesen. Durch den Farbstoff wird das Absorptionsverhalten des Albumins bestimmt. Die Quantifizierung erfolgte photometrisch [29].

Totalprotein

Für die Totalproteinbestimmung im Serum wurde Croomassie-Brillant-Blau verwendet, welches an Proteine unspezifisch bindet. Die Quantifizierung erfolgte photometrisch [29].

4.4 Statistische Auswertung

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für alle metrischen Daten berechnet. Außerdem wurden zur Beschreibung der Studienpopulationen die Häufigkeiten und Prozentsätze ermittelt. Die Standardabweichung ergibt sich aus der Wurzel der Varianz. Die Varianz selbst ist ein Maß, welches die durchschnittliche Streuung der Messwerte vom Mittelwert angibt [75].

Pearson'scher Korrelationskoeffizient (r)

Um ein normiertes Maß zur Beschreibung der Stärke eines linearen Zusammenhanges zwischen zwei kontinuierlichen Variablen zu erhalten, wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r bestimmt. Er umfasst Werte von $r = 1$ bis $r = -1$. Je näher r an

1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang und desto dichter liegen die Punkte an der Regressionsgeraden [75]. Je näher r an 0 ist, desto schwächer ist der Zusammenhang zwischen den verglichenen Parametern und desto weiter sind die Punkte um die Regressionsgerade gestreut. Ein kausaler Zusammenhang ist dadurch nicht bewiesen.

Regressionsgerade

Die Regressionsgerade beschreibt optimal den linearen Zusammenhang zwischen zwei metrischen Daten. Sie basiert auf einer Gleichung und ist bestimmt durch Steigung und Schnittpunkt mit der Y-Achse [75].

t-Test für unverbundene Stichproben

Mittelwertunterschiede metrischer Variablen zweier unabhängiger Stichproben wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben geprüft.

Chi²(χ^2)-Test

Mittelwertunterschiede nominaler Variablen wurden mit dem χ^2 -Test geprüft.

Vierfeldertest

Zur Ermittlung der Spezifität, der Sensitivität, des positiven und negativen Vorhersagewertes wurden Vierfelderteste durchgeführt. Diese sind wie folgt definiert [16]:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive}}{\text{richtig positive} + \text{falsch negative}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negative}}{\text{falsch positive} + \text{richtig negative}}$$

$$\text{positive Prädiktion} = \frac{\text{richtig positive}}{\text{richtig positive} + \text{falsch positive}}$$

$$\text{negative Prädiktion} = \frac{\text{richtig negative}}{\text{richtig negative} + \text{falsch negative}}$$

Einfache Varianzanalyse

Des Weiteren wurde eine einfache Varianzanalyse (ANOVA) zur Durchführung von Gruppenvergleichen verwendet. Diese stellt ein Verfahren dar, bei dem mehrere Gruppen dadurch verglichen werden, dass Varianzen zwischen den Gruppen zu Varianzen innerhalb der Gruppen ins Verhältnis gesetzt werden [70].

Signifikanzniveau

Es wurden folgende p-Werte für einen statistisch signifikanten Unterschied angenommen:

- $p \leq 0,05$: signifikant (*)
- $p < 0,01$: hoch signifikant (**)
- $p < 0,001$: höchst signifikant (***)

und

- $p > 0,05$: nicht signifikant (ns).

Statistik und Diagramme

Die statistische Berechnung und Streudiagramme mit Regressionsgeraden wurden mit Hilfe des Programms SPSS 11.0 für Windows und mittels Microsoft Excel 2000 auf einem PC erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 261 Patienten in die Auswertung aufgenommen, davon 192 chronisch niereninsuffiziente (CNI) und 69 mit intermittierender Hämodialyse behandelte Patienten (Dialysepatienten, DP).

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

In Tabelle 2 sind die folgenden demographischen Variablen aufgezeigt:

Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der gesamten Studienpopulation lag bei 62 Jahren. Das Alter der Dialysepatienten war mit durchschnittlich 59,9 Jahren nicht signifikant vom Alter der CNI-Patienten mit 63,2 Jahren zu unterscheiden. Es waren mehr Männer (54,8 %) als Frauen (45,2 %) innerhalb der gesamten Studienpopulation vorhanden.

Etwa ein Drittel der Patienten waren zwischen 61 und 70 Jahren alt und stellten damit die größte Altersklasse dar.

Diagnosen

Eine Aufschlüsselung nach der Diagnose ergab eine ungleichmäßige Verteilung zwischen den Gruppen. Es dominierte die diabetische Nephropathie mit 28,4 %, gefolgt

von der Glomerulonephritis und sonstigen Nierenerkrankungen. Die CNI-Patienten unterschieden sich von den Dialysepatienten dahingegen nicht signifikant.

	Alle Patienten (n = 261)	CNI (n = 192)	DP (n = 69)	p (χ²)
Alter	62,3 ± 14,0	63,2 ± 14,1	59,9 ± 13,4	ns
Altersklasse				ns
20 bis 30 Jahre	4 (1,5 %)	2 (1 %)	2 (2,9 %)	
31 bis 40 Jahre	19 (7,3 %)	14 (7,3 %)	5 (7,2 %)	
41 bis 50 Jahre	29 (11,1 %)	19 (9,9 %)	10 (14,5 %)	
51 bis 60 Jahre	39 (14,9 %)	27 (14,1 %)	12 (17,4 %)	
61 bis 70 Jahre	92 (35,3 %)	66 (34,4 %)	26 (37,7 %)	
71 bis 80 Jahre	55 (21,1 %)	45 (23,4 %)	10 (14,5 %)	
≥ 81 Jahre	23 (8,8 %)	19 (9,9 %)	4 (5,8 %)	
Geschlecht				ns
männlich	143 (54,8 %)	106 (55,2 %)	37 (53,6 %)	
weiblich	118 (45,2 %)	86 (44,8 %)	32 (46,4 %)	
Diagnose				ns
Glomerulonephritis	64 (24,5 %)	47 (24,5 %)	20 (29,0 %)	
Interstit.Nephritis/PN	53 (20,3 %)	40 (20,8 %)	13 (18,8 %)	
Diabetische Nephropathie	74 (28,4 %)	54 (28,1 %)	20 (29,0 %)	
APNK	13 (5,0 %)	10 (5,2 %)	3 (4,4 %)	
Sonstige Nierenerkrankung	57 (21,8 %)	41 (21,4 %)	13 (18,8 %)	

Tabelle 2. Altersverteilung, Geschlecht und Diagnosen der CNI- und Dialysepatienten

	Alle Patienten (n = 261)	CNI (n = 192)	DP (n = 69)	p *
Knochen/Gelenkschmerzen				ns
ja	58 (22,2 %)	46 (24,0 %)	12 (17,4 %)	
nein	203 (77,8 %)	146 (76,0 %)	57 (82,6 %)	
Muskelschmerzen				ns
ja	16 (6,1 %)	14 (7,3 %)	2 (2,9 %)	
nein	245 (93,9 %)	178 (92,7 %)	67 (97,1 %)	
Frakturen				ns
ja	44 (16,9 %)	29 (15,1 %)	15 (21,7 %)	
nein	217 (83,1 %)	163 (84,9 %)	54 (78,3 %)	
BMI [kg/m²]				
Männer	27,2 ± 4,1	27,8 ± 6,0	25,6 ± 4,1	< 0,01
Frauen	27,4 ± 5,8	27,8 ± 4,0	26,5 ± 5,4	ns
RR systolisch [mmHg]				ns
	142,6 ± 18,3	143,5 ± 18,5	139,7 ± 17,7	
RR diastolisch [mmHg]				
	78,3 ± 11,3	79,2 ± 11,8	75,8 ± 9,2	< 0,05
Hypertonie				ns
ja	217 (83,1 %)	154 (80,2 %)	63 (91,3 %)	
nein	17 (6,5 %)	12 (6,3 %)	5 (7,2 %)	
fehlende Angaben	27 (10,3 %)	26 (13,5 %)	1 (1,5 %)	
Niereninsuffizienzstadien				-
Stadium 1 : GFR ≥ 90 ml/min	0	0	0	
Stadium 2 : GFR 60-89 ml/min	7 (2,7 %)	7 (3,6 %)	0	
Stadium 3 : GFR 30-59 ml/min	62 (23,8 %)	62 (32,3 %)	0	
Stadium 4 : GFR 15-29 ml/min	81 (31,0 %)	77 (40,1 %)	4 (5,8 %)	
Stadium 5 : GFR < 15 ml/min	108 (41,4 %)	43 (22,4 %)	65 (94,2 %)	
fehlende Angaben	3 (1,1 %)	3 (1,6 %)	0	
Krea [µmol/l]	452,0 ± 286,4	311,8 ± 141,4	842,4 ± 217,6	< 0,001
Hst [mmol/l]	19,6 ± 8,8	18,2 ± 9,1	23,5 ± 6,7	< 0,001
KreaCl [ml/min]	22,0 ± 15,0	26,9 ± 14,6	8,7 ± 3,8	< 0,001

Tabelle 3. Patientencharakteristika der CNI-Patienten und Dialysepatienten; * χ^2 - bzw. t-Test für den Vergleich von CNI- und DP-Gruppe

Knochen- und Gelenkschmerzen

Ein Drittel der Studienpopulation machte Angaben über Knochen- und Gelenkschmerzen. Darunter waren 46 (24 %) CNI- und 12 (17,4 %) Dialysepatienten. Diese unterschieden sich dahingegen nicht signifikant.

Muskelschmerzen

Über Muskelschmerzen klagten 16 (6,1 %) aller Patienten. Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Frakturen

Atraumatische Frakturen wurden bei 29 (15,1 %) der CNI-Patienten und bei 15 (22,7 %) der dialysepflichtigen Patienten dokumentiert. Beide Gruppen unterschieden sich im χ^2 -Test nicht signifikant.

Body mass index (BMI)

Im Mittel lag der Körpermasseindex der Studienpopulation bei 27 kg/m². Beide Gruppen überschritten den jeweiligen Referenzbereich von 25 kg/m². Bei den Frauen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen CNI- und Dialysepatienten (t-Test für unverbundene Stichproben). Der BMI der Männer war bei den Patienten der CNI-Gruppe um 8 % signifikant größer (p<0,01).

Bei 11 Patienten aus der CNI- und 6 Patienten der Dialysegruppe konnte aufgrund fehlender Angaben des Körpergewichtes bzw. der Körpergröße kein BMI berechnet werden.

Blutdruck

Der mittlere durchschnittliche systolische Blutdruck der CNI-Patienten lag im hypertonen Bereich, der systolische Blutdruck der Dialysepatienten und die diastolischen Werte beider Gruppen konnten in den Normbereich eingeordnet werden. Die diastolischen Blutdruckwerte waren ohne signifikante Unterschiede für die Vergleichsgruppen. Dagegen waren die systolischen Werte der CNI-Patienten um durchschnittlich 4 mmHg höher als die der Dialysepatienten ($p < 0,05$).

Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance

Die Serumkreatininspiegel lagen bei den CNI-Patienten im Durchschnitt bei 312 $\mu\text{mol/l}$, bei den Dialysepatienten bei 840 $\mu\text{mol/l}$. Die Kreatinin-Clearance der chronisch Niereninsuffizienten betrug im Mittel 27 ml/min und fiel bei den Dialysepatienten im Terminalstadium unter 9 ml/min. Die CNI- und Dialysepatienten unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$).

Durch fehlende Angaben des Körpergewichtes in den klinischen Akten konnte bei 3 Patienten der CNI-Gruppe keine Kreatinin-Clearanceberechnung erfolgen.

Niereninsuffizienzstadien

Von den CNI-Patienten befanden sich 40 % mit einer glomerulären Filtrationsrate von 15-29 ml/min im Stadium 4, etwa ein Drittel (32,3 %) im Stadium 3 und 22,4 % im Stadium 5 der Niereninsuffizienz nach K/DOQI. Nur 7 Patienten wiesen eine GFR zwischen 60 und 89 ml/min auf. Die Dialysepatienten hatten in 94,2 % der Fälle eine GFR unter 15 ml/min.

Harnstoff

Die Harnstoffspiegel waren bei den CNI- auf 18,2 mmol/l und bei den Dialysepatienten auf 23,5 mmol/l erhöht. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$).

5.2 Knochenstoffwechsel

5.2.1 Knochenstoffwechselparameter

Die klinisch-chemischen Parameter und Vitamin D-Spiegel der beiden Gruppen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Klinisch-chemische Parameter	CNI (n = 192)	DP (n = 69)	Norm- bereich	t-Test
iPTH [ng/l]	141,8 ± 117,2	253,1 ± 244,2	10,0 - 65,0	< 0,001
Ca [mmol/l]	2,30 ± 0,18	2,26 ± 0,22	2,10- 2,55	ns
PO ₄ [mmol/l]	1,40 ± 0,46	2,05 ± 0,60	0,83- 1,48	< 0,001
Ca×P [mmol ² /l ²]	3,19 ± 0,95	4,64 ± 1,41	< 4,5	< 0,001
25(OH)D ₃ [ng/ml]	19,5 ± 11,8	17,5 ± 8,6	9,2 - 45,2	ns
1,25(OH) ₂ D ₃ [pg/ml]	19,4 ± 9,9	14,3 ± 15,9	20,0 - 67,0	< 0,01
TP [g/l]	65,3 ± 8,3	68,5 ± 6,2	60,0 - 83,0	< 0,01
Alb [g/l]	39,3 ± 10,1	36,2 ± 10,3	35,0 - 52,0	ns

Tabelle 4. Klinisch-chemische Parameter der chronisch niereninsuffizienten und Dialysepatienten mit t-Test

Intaktes Parathormon

Das intakte Parathormon war in der Gruppe der chronisch niereninsuffizienten Patienten um das Doppelte und in der Dialysegruppe um das Vierfache des Referenzbereiches erhöht. Der Gruppenunterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Kalzium, Phosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt

Das Serumkalzium lag durchschnittlich im Normbereich.

Die Phosphatspiegel der CNI-Patienten lagen mit Durchschnittswerten von 1,40 mmol/l im oberen Bereich der Norm. Die Dialysegruppe wies mit 2,05 mmol/l einen pathologisch erhöhten Wert auf.

Das Kalzium-Phosphat-Produkt war in der Dialysegruppe mit $4,64 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ erhöht. Während ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für das Kalzium-Phosphat-Produkt ($p < 0,001$) und für die Phosphatspiegel ($p < 0,001$) berechnet werden konnte, wiesen hingegen die Kalziumwerte keinen signifikanten Unterschied auf.

25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃

Die 25(OH)D₃-Werte der CNI-Patienten lagen durchschnittlich an der unteren Grenze des Referenzbereiches, während die 1,25(OH)₂D₃-Spiegel unter dem definierten Normbereich waren. Im Gruppenvergleich waren die 25(OH)D₃-Werte nicht signifikant unterschiedlich. Die 1,25(OH)₂D₃-Spiegel hingegen wiesen signifikante Unterschiede von 5,1 pg/ml auf ($p < 0,01$).

In den klinischen Akten der CNI-Gruppe waren für 31 Patienten keine 25(OH)D₃- und für 40 Patienten keine 1,25(OH)₂D₃-Spiegel dokumentiert. In 3 Krankenakten der Dialysepatienten wurden keine Angaben über die 1,25(OH)₂D₃-Spiegel gemacht.

Totalprotein und Albumin

Die Totalprotein- und Albuminspiegel beider Gruppen befanden sich im unteren Normbereich. Im Gruppenvergleich waren die Albuminspiegel nicht signifikant unterschiedlich, die Totalproteinspiegel wiesen hingegen eine Signifikanz ($<0,01$) auf. In 6 Akten der CNI-Patienten war kein Albuminspiegel und in 2 Krankenakten keine Totalproteinbestimmung dokumentiert.

In Tabelle 5 sind die Patienten aufgeführt, bei denen sich die Parameter iPTH, Kalzium-Phosphat-Produkt und Albumin in Abhängigkeit einer Vitamin D-Therapie im Normbereich befanden.

	CNI	DP	CNI		DP	
	gesamt	gesamt	mit Vit.D	ohne Vit.D	mit Vit.D	ohne Vit.D
	(192 Pat.)	(69 Pat.)	(94 Pat.)	(98 Pat.)	(49 Pat.)	(20 Pat.)
iPTH \leq 65 pg/ml	49 (25,5 %)	8 (11,6 %)	8 (8,5 %)	41 (41,8 %)	6 (12,2 %)	2 (10,0 %)
Ca \times P \leq 4,5 mmol ² /l ²	174 (90,6 %)	32 (46,4 %)	84 (89,4 %)	90 (91,8 %)	23 (46,9 %)	9 (45,0 %)
35 g/l \leq Alb \leq 50 g/l	103 (53,7 %)	48 (69,6 %)	52 (55,3 %)	51 (52,0 %)	31 (63,3 %)	17 (85,0 %)

Tabelle 5. Anteil der im Normbereich für Parathormon, Kalzium-Phosphat-Produkt und Albumin liegenden Patienten und Einfluss einer Vitamin D-Therapie

Ein Viertel der 192 CNI-Patienten wiesen einen iPTH-Spiegel unter 65 ng/l auf; in der DP-Gruppe betraf dies 11,6 % der Patienten, unabhängig ob sie mit Vitamin D therapiert wurden oder nicht. In der CNI-Gruppe lagen bei 42 % der Patienten ohne Vitamin D-Versorgung die iPTH-Spiegel im Referenzbereich, d.h. ungefähr jeder zweite chronisch niereninsuffiziente Patient hatte keinen normalen iPTH-Spiegel unter Vitamin D-Therapie. Lediglich 8 von 94 mit Vitamin D therapierten CNI-Patienten und

6 von 49 therapierten Dialysepatienten besaßen normale iPTH-Spiegel. In 90 % der Fälle wiesen die CNI-Patienten, unabhängig ob sie mit Vitamin D versorgt wurden, ein Kalzium-Phosphat-Produkt unter $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ auf; unter den Dialysepatienten betraf dies etwa die Hälfte der Untersuchten. Unabhängig von einer Vitamin D-Therapie wurden bei über 50 % der nicht dialysepflichtigen Patienten ein im Referenzbereich liegender Albuminspiegel gemessen; in der DP-Gruppe betraf dies ein Drittel der Patienten mit Vitamin D und 85 % Patienten ohne Vitamin D-Behandlung.

5.2.2 Analyse von Diagnose und Therapie

In Tabelle 6 sind die Befunde der Knochendichtemessung und die Therapie mit Vitamin D und Phosphatbindern für die Gesamtpopulation bzw. für CNI- und Dialysepatienten aufgezeigt. Folgende Ergebnisse konnten erhoben werden:

DEXA-Untersuchung

Eine Knochendichtemessung wurde bei 18,2 % der CNI- und bei 42 % der Dialysepatienten durchgeführt. Bei 14,1 % aller untersuchten Patienten konnte ein normaler Knochendichtebefund nachgewiesen werden, 53,1 % aller untersuchten Patienten wiesen eine Knochendichteminderung in Form einer Osteoporose auf und 32,8 % beider Gruppen hatten eine Osteopenie. Der Unterschied zwischen CNI- und Dialysepatienten hinsichtlich durchgeführter Therapie erwies sich als signifikant ($p < 0,01$). Das Verhalten normaler Befunde, Osteoporose und Osteopenie war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Vitamin D-Therapie

Bei 49 % der CNI- und 71 % der Dialysepatienten wurde eine Vitamin D-Therapie durchgeführt, davon bekamen 62,2 % der Fälle $25(\text{OH})\text{D}_3$ und 34,3 % $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Im

χ^2 -Test konnte zwischen der CNI- und DP-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit einer Vitamin D-Therapie kein signifikanter Unterschied berechnet werden.

Phosphatbindertherapie

Eine Phosphatbindertherapie wurde bei 31 % der CNI-Patienten und bei 81,2 % der Dialysepatienten angewendet. Bevorzugt wurde Kalziumacetat verordnet. Kein Patient erhielt eine Kalziumkarbonattherapie. Zwischen beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied in der Durchführung der Therapie nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Hinsichtlich einzelner Therapiearten unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

	Gesamte Population (n = 261)	CNI (n = 192)	DP (n = 69)	p (χ^2)
Knochendichtemessung (DEXA)				
durchgeführt	64 (24,5%)	35 (18,2%)	29 (42,0%)	< 0,01
davon				
normaler Befund	9 (14,1%)	6 (17,1%)	3 (10,4%)	ns
Osteopenie	21 (32,8%)	10 (38,6%)	11 (37,9%)	ns
Osteoporose	34 (53,1%)	19 (54,3%)	15 (51,7%)	ns
Vitamin D-Therapie				
durchgeführt	143 (54,8%)	94 (49,0%)	49 (71,0%)	ns
davon				
25(OH)Vit D ₃	89 (62,2%)	57 (60,6%)	32 (65,3%)	ns
1,25(OH) ₂ Vit D ₃	49 (34,3%)	36 (38,3%)	13 (26,5%)	ns
Alfacalcidol	2 (1,4%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	-
25(OH)VitD ₃ +1,25(OH) ₂ D ₃	3 (2,1%)	0	3 (6,1%)	-
Phosphatbindertherapie				
durchgeführt	115 (44,1%)	59 (30,7%)	56 (81,2%)	< 0,001
davon				
Kalziumacetat	76 (66,1%)	47 (79,7%)	29 (51,8%)	ns
Sevelamer	24 (20,9%)	8 (13,5%)	16 (28,6%)	ns
Kalziumacetat + Sevelamer	15 (13,0%)	4 (6,8%)	11 (19,6%)	ns

Tabelle 6. Ergebnisse der Knochendichtemessung, Anteil der mit Vitamin D und Phosphatbindern behandelten Patienten mit χ^2 -Test

5.2.3 Intaktes Parathormon und andere Parameter in Abhängigkeit von der Therapie mit Vitamin D

Von der chronisch niereninsuffizienten Patientengruppe (n = 192) wurden 94 Patienten mit Vitamin D therapiert, dagegen wurden 89 Patienten nicht mit Vitamin D versorgt.

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die Werte für intaktes Parathormon und andere relevante Knochenstoffwechselfparameter in Abhängigkeit zu einer Vitamin D-Therapie bei den CNI- bzw. Dialysepatienten.

Klinisch-chemische Parameter	mit Vit.D-Therapie (n = 94 Pat)	ohne Vit.D-Therapie (n = 98 Pat)	t-Test
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
iPTH [ng/l]	105,2 ± 108,7	179,9 ± 114,0	<0,001
Ca [mmol/l]	2,28 ± 0,20	2,32 ± 0,16	ns
PO ₄ [mmol/l]	1,37 ± 0,52	1,43 ± 0,38	ns
Ca×P [mmol ² /l ²]	3,08 ± 1,00	3,31 ± 0,87	ns
25(OH)D ₃ [ng/ml]	18,6 ± 10,1	20,3 ± 13,1	ns
1,25(OH) ₂ D ₃ [pg/ml]	19,4 ± 10,0	19,4 ± 9,8	ns
Krea [μmol/l]	266,4 ± 120,3	359,1 ± 146,7	<0,001
Hst [mmol/l]	17,8 ± 10,5	18,6 ± 7,5	ns
KreaCl [ml/min]	31,4 ± 16,3	22,2 ± 10,9	<0,001
TP [g/l]	64,2 ± 9,6	66,4 ± 6,6	ns
Alb [g/l]	38,6 ± 9,9	40,1 ± 10,4	ns
BMI [kg/m ²]	27,8 ± 4,8	27,8 ± 5,1	ns

Tabelle 7. Klinisch-chemische Parameter der CNI-Patienten mit bzw. ohne Vitamin D-Therapie und t-Test

Es wurden statistisch signifikante Unterschiede (p<0,001) zwischen Vitamin D-therapierten und nicht therapierten Patienten für die iPTH-, Serumkreatininspiegel und die Kreatinin-Clearance innerhalb der CNI-Gruppe errechnet.

Klinisch-chemische Parameter	mit Vit.D-Therapie (n = 49 Pat) Mittelwert ± SD	ohne Vit.D-Therapie (n = 20 Pat) Mittelwert ± SD	t-Test
iPTH [ng/l]	255,8 ± 236,1	246,5 ± 269,4	ns
Ca [mmol/l]	2,28 ± 0,22	2,22 ± 0,24	ns
PO ₄ [mmol/l]	2,06 ± 0,60	2,05 ± 0,61	ns
Ca×P [mmol ² /l ²]	4,68 ± 1,39	4,54 ± 1,49	ns
25(OH)D ₃ [ng/ml]	18,5 ± 9,1	14,9 ± 7,0	ns
1,25(OH) ₂ D ₃ [pg/ml]	15,1 ± 17,9	12,4 ± 9,8	ns
Krea [μmol/l]	845,6 ± 221,5	834,4 ± 213,10	ns
Hst [mmol/l]	24,5 ± 6,9	21,1 ± 5,6	ns
KreaCl [ml/min]	8,5 ± 3,5	9,2 ± 4,6	ns
TP [g/l]	68,4 ± 5,8	68,5 ± 7,2	ns
Alb [g/l]	35,1 ± 11,2	38,5 ± 7,7	ns
BMI [kg/m ²]	26,0 ± 4,9	25,9 ± 4,4	ns

Tabelle 8. Klinisch-chemische Parameter der Dialysepatienten mit bzw. ohne Vitamin D-Therapie und t-Test

Die Laborparameter der Vitamin D-therapierten und nicht therapierten Dialysepatienten zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Intaktes Parathormon

Innerhalb der Gruppe der CNI-Patienten ohne Vitamin D-Therapie war das iPTH mit 105 ng/l um das Doppelte des Referenzbereiches erhöht, während es bei den Patienten mit Vitamin D-Versorgung um etwa das Dreifache (179,9 ng/l) darüber lag. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Parathormonspiegel der Dialysepatienten wiesen im Unterschied zu den CNI-Patienten keine Signifikanz auf.

Kalzium, Phosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt

Kalzium, Phosphat und das Kalzium-Phosphat-Produkt der CNI-Gruppe, sowie die Kalziumspiegel der Dialysepatienten befanden sich mit und ohne Vitamin D-Therapie im Referenzbereich. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den therapierten und nicht therapierten Patienten nachgewiesen. Die Phosphatspiegel und das Kalzium-Phosphat-Produkt der Dialysepatienten lagen unabhängig von einer Vitamin D-Therapie oberhalb ihres Referenzbereiches. Zwischen therapierten und nicht therapierten Dialysepatienten konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃

Die 25(OH)D₃-Spiegel der CNI- und Dialysepatienten befanden sich im unteren Normbereich, während die Calcitriolspiegel mit 19,4 pg/ml bzw. 15 und 12 pg/ml diesen unterschritten. Zwischen Vitamin D-therapierten und nicht therapierten Patienten bestand in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance und Harnstoff

Der Serumkreatininspiegel der CNI-Gruppe lag ohne Vitamin D-Gabe um etwa das Drei- bis Vierfache über der Norm; mit Therapie war er um das Vier- bis Fünffache erhöht. Innerhalb der CNI- Patientengruppe bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-therapierten und nicht therapierten Patienten ($p < 0,001$), hingegen konnte kein signifikanter Unterschied innerhalb der Dialysegruppe nachgewiesen werden.

In Hinblick auf die Harnstoffwerte waren beide Gruppen hinsichtlich einer Therapie mit Vitamin D nicht signifikant unterschiedlich.

Mit einer Kreatinin-Clearance von 31 ml/min befanden sich die CNI-Patienten ohne Vitamin D-Versorgung im Niereninsuffizienzstadium 3 nach K/DOQI; bei Patienten mit einer Vitamin D-Therapie wurde eine durchschnittliche Kreatinin-Clearance von 22 ml/min errechnet, d.h. Stadium 4 nach K/DOQI. Es wurde zwischen therapierten und nicht therapierten CNI-Patienten ein signifikanter Unterschied errechnet ($p < 0,001$). Eine Differenz von 9,2 ml/min bei den CNI- bzw. von 0,7 ml/min bei den Dialysepatienten wurde zwischen beiden Gruppierungen berechnet. Alle Dialysepatienten befanden sich im Stadium 5; therapierte und nicht therapierte Patienten unterschieden sich nicht signifikant.

Totalprotein, Albumin und BMI

Alle Totalprotein- und Albuminspiegel der beiden Patientengruppen lagen unabhängig von einer Vitamin D-Therapie im Normbereich. Es bestand kein signifikanter Unterschied. Die BMI-Werte aller Patienten waren über die Norm erhöht. Die therapierten Patienten und nicht therapierten Patienten waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die durchschnittlichen Vitamin D-Wochendosen sowohl der chronisch niereninsuffizienten als auch der Dialysepatienten sind in Tabelle 9 dokumentiert.

	CNI (n = 192)	DP (n = 69)
VitD-Therapie gesamt		
n (%)	94 (49 %)	49 (71,0 %)
Cholecalciferol-Therapie		
n (%)	57 (60,6 %)	32 (65,3 %)
Wochendosis [I.E./Wo]	8418,2 ± 288,9	8265,7 ± 910,8
1,25(OH)₂VitD₃-Therapie		
n (%)	37 (39,4 %)	13 (26,5 %)
Wochendosis [µg/Wo]	3,2 ± 6,6	6,6 ± 17,2
Alfacalcidol		
n (%)		1 (1,4 %)
Wochendosis [µg/Wo]	0	3

Tabelle 9. Vitamin D-Wochendosierungen der CNI- und Dialysepatienten mit Häufigkeiten und Prozentangaben

Die Behandlung mit Vitamin D umfasste die Gabe von 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D₃ und ausnahmsweise von Alfacalcidol.

Von den 192 CNI-Patienten wurden etwa die Hälfte mit Vitamin D versorgt, davon 61 % mit Cholecalciferol und 39 % mit 1,25(OH)₂D₃. Die Wochendosierung von Cholecalciferol betrug 8000-8500 I.E. in beiden Gruppen ohne Unterschied; die Therapie der CNI-Patienten mit 1,25(OH)₂D₃ umfasste 3,2 µg, die der Dialysepatienten 6,6 µg pro Woche und war damit im Vergleich zur CNI-Gruppe doppelt so hoch. Es wurde in der CNI-Gruppe kein Alfacalcidol eingesetzt. Lediglich ein Dialysepatient wurde mit Alfacalcidol therapiert.

5.2.4 Beziehung zwischen intaktem Parathormon und 25(OH)D₃

Die Serumkonzentration für 25(OH)D₃ wurde Analog zur epidemiologischen Studie von Cannata-Andia et al. [4] in drei verschiedene Konzentrationsbereiche eingeteilt und die Häufigkeit erhöhter iPTH-Spiegel (iPTH >65 ng/l) in Abhängigkeit von dieser Gruppeneinteilung untersucht (Tabelle 10). Diese Studie beschrieb eine Vergleichspopulation von 302 nicht-selektierten zufällig ausgewählten Personen als Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung Spaniens, die älter als 54 Jahre sowie nicht niereninsuffizient waren, und nicht mit Vitamin D behandelt wurden.

Stichprobe	25(OH)D ₃ [ng/ml]	CNI	DP	Vergleichs- population [4]
alle Patienten		n=192	n=69	
	<10	29 (15,1 %)	15 (21,7 %)	
	10-18	57 (29,7 %)	20 (29,0 %)	
	>18	75 (39,1 %)	32 (46,4 %)	
	fehlende Angaben	31 (16,1 %)	2 (2,9 %)	
iPTH > 65 ng/l		n=118	n=63	
	<10	21 (10,9 %)	14(20,3 %)	33 %
	10-18	42 (21,9 %)	19(27,6 %)	20 %
	>18	55 (28,7 %)	30(43,5 %)	13 %

Tabelle 10. Häufigkeit von 25(OH)D₃-Serumspiegeln bei CNI und Dialysepatienten in der Gruppeneinteilung nach [4] sowie Anteil erhöhter iPTH-Spiegel (>65 ng/l) je Gruppe

Von den 192 CNI-Patienten wurden 118 Patienten mit einem iPTH-Spiegel über 65 ng/l ermittelt; von 69 Dialysepatienten betraf dies 63 Patienten. 28,7 % aller CNI- und 43,5 % der Dialysepatienten besaßen neben erhöhten iPTH-Werten auch 25(OH)D₃-Spiegel über 18 ng/ml. Je niedriger die 25(OH)D₃-Spiegel waren, desto weniger Patienten mit iPTH-Spiegeln über 65 ng/l wurden nachgewiesen. 10,9 % der chronisch

niereninsuffizienten und 20,3 % der dialysepflichtigen Patienten mit 25(OH)D₃-Spiegeln unter 10 ng/ml wiesen iPTH-Spiegel über 65 ng/l auf. Die Vergleichspopulation verhielt sich unterschiedlich zu der Studienpopulation. Je höher die 25(OH)D₃-Spiegel waren, desto seltener lagen erhöhte iPTH-Spiegel vor.

Abbildung 1 vergleicht alle drei Gruppen graphisch.

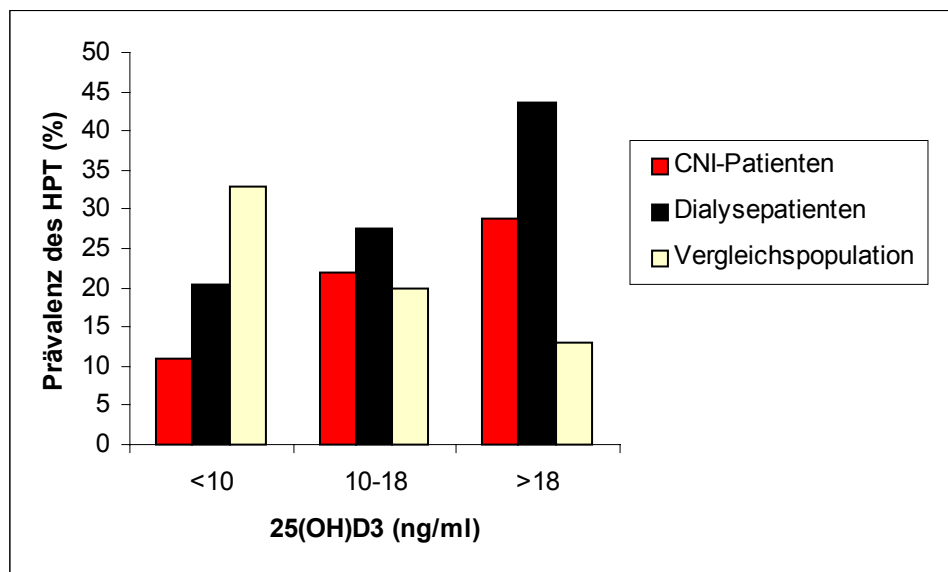


Abbildung 1. Prävalenz von Hyperparathyreoidismus (%) innerhalb der CNI-, Dialysegruppe und einer Vergleichspopulation [4] in Abhängigkeit vom 25(OH)D₃-Spiegel

5.2.5 Zusammenhang zwischen intaktem Parathormon, Parametern der Nierenfunktion sowie des Knochenstoffwechsels

Die Tabellen 11 und 12 geben einen Überblick über die Korrelationen von iPTH mit den klinisch-chemischen Parametern, die im Knochenstoffwechsel bei chronisch niereninsuffizienten Patienten von Bedeutung sind.

5.2.5.1 CNI-Patienten

Knochenstoffwechsel- und klinisch-chemische Parameter

Intaktes Parathormon korrelierte signifikant mit der Kreatinin-Clearance ($r = -0,351$), den Harnstoff- ($r = 0,401$) und Serumkreatininspiegeln ($r = 0,347$); $p < 0,01$. Folgende weitere auf dem 1%-Niveau signifikanten Zusammenhänge konnten erhoben werden: Die Kalziumspiegel wiesen mit den Totalproteinwerten im Serum ($r = 0,406$), mit der Kreatinin-Clearance ($r = 0,218$), mit den Harnstoffspiegeln ($r = -0,388$) und mit Serumkreatinin ($r = -0,251$) signifikante statistische Zusammenhänge auf ($p < 0,01$). Zwischen den Serumphosphatspiegeln und der Kreatinin-Clearance ($r = -0,547$), den Harnstoffwerten ($r = 0,531$) und den Serumkreatininspiegeln ($r = 0,557$) konnten höchst signifikante Zusammenhänge ermittelt werden ($p < 0,01$). Die Kalzium-Phosphat-Produkte zeigten auf den 1%-Niveau signifikante Zusammenhänge mit der Kreatinin-Clearance ($r = -0,536$) und den Harnstoffwerten ($r = 0,445$). Weiterhin waren die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - mit den Harnstoff- ($r = -0,214$) und Serumkreatininspiegeln ($r = -0,219$) signifikant korreliert ($p < 0,01$). Weitere multiple Zusammenhänge auf dem 5%-Niveau konnten in der statistischen Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den Parameter ermittelt werden und sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Zusammenhang zwischen den Knochenstoffwechselfparametern untereinander

Intaktes Parathormon war mit dem Kalzium-Phosphat-Produkt ($r = 0,317$) und den Phosphatspiegeln ($r = 0,319$), die Serumkalziumwerte waren mit den Phosphatspiegeln ($r = -0,377$) signifikant korreliert ($p < 0,01$). Außerdem fand sich ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kalzium-Phosphat-Produkt und den Serumphosphatspiegeln ($r = 0,948$). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang auf dem 1%-Niveau bestand zwischen dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - und Phosphatspiegel ($r = -0,288$), dem Kalzium-Phosphat-Produkt ($r = -0,248$) und dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel ($r = 0,275$), allerdings nur geringgradig.

5.2.5.2 Dialysepatienten

Knochenstoffwechsel- und klinisch-chemische Parameter

Die signifikanten Zusammenhänge in der Gruppe der CNI-Patienten konnten innerhalb der Dialysegruppe nicht bestätigt werden. Es ließ sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und den $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegeln ($r = -0,315$) ermitteln ($p < 0,01$).

Zusammenhang zwischen den Knochenstoffwechselfparametern untereinander

Es wurden signifikante Korrelationen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - und $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegeln ($r = 0,254$) und zwischen den Phosphatspiegeln und dem Kalzium-Phosphat-Produkt ($r = 0,929$) ermittelt ($p < 0,01$).

	Alter	iPTH	Ca	PO ₄	Ca × P	25(OH)D ₃	1,25-(OH) ₂ D ₃	Krea	Hst	Krea-Cl	TP	Alb	BMI
BMI	0,180 *	-0,105	0,134	-0,172 *	-0,137	0,037	0,168 *	-0,186 *	0,015	0,368 **	0,191 **	-0,179 *	1
Alb	-0,107	-0,040	0,261 *	0,028	0,111	0,192 *	-0,010	0,080	-0,190 **	-0,017 **	0,273 **	1	
TP	0,035	-0,036	0,406 **	-0,189 **	-0,068	0,153	0,154	-0,166 *	-0,190 **	0,122	1		
Krea-Cl	(-0,389 **)	-0,351 **	0,218 **	-0,547 **	-0,536 **	0,054	0,364 *	(-0,683 **)	-0,505 **	1			
Hst	0,236 **	0,401 **	-0,388 **	0,531 **	0,445 **	-0,126 **	-0,214 **	0,539 **	1				
Krea	-0,039	0,347 **	-0,251 **	0,557 **	0,534 **	-0,021 **	-0,219 **	1					
1,25-(OH) ₂ D ₃	-0,056	-0,153	0,195 *	-0,288 **	-0,248 **	0,275 **	1						
25(OH)-D ₃	-0,221 **	-0,107	0,176 *	-0,142	-0,090	1							
Ca × P	0,156 *	0,317 **	-0,087	0,948 **	1								
PO ₄	0,175 *	0,319 **	-0,377 **	1									
Ca	-0,083	-0,136	1										
iPTH	0,005	1											
Alter	1												

Tabelle 11. Korrelation nach Pearson für den Zusammenhang der einzelnen klinisch-chemischen Parameter untereinander innerhalb der CNI-Patientengruppe. In () gesetzte Werte ergeben sich aus der Formel.
 * signifikant ** hoch signifikant

	Alter	iPTH	Ca	PO ₄	Ca × P	25-(OH)D ₃	1,25-(OH) ₂ D ₃	Krea	Hst	Krea-Cl	TP	Alb	BMI
BMI	0,170	0,055	0,040	0,187	0,173	-0,213	-0,029	0,084	0,183	0,214	0,024	0,002	1
Alb	-0,034	0,029	-0,156	-0,051	-0,095	-0,014	0,103	0,164	-0,150	-0,140	0,085	1	
TP	0,017	0,074	-0,138	0,034	-0,031	-0,026	-0,217	0,007	-0,076	-0,113	1		
Krea-Cl	(-0,272)	-0,030	-0,034	0,147	-0,154	-0,315 **	-0,148	(-0,641 **)	-0,201	1			
Hst	-0,152	0,029	0,146	0,156	0,190	0,150	0,042	0,400 **	1				
Krea	-0,183	-0,019	-0,018	0,187	0,169	0,160	0,006	1					
1,25-(OH) ₂ D ₃	-0,116	0,247 *	0,145	0,077	0,139	0,254 *	1						
25(OH)-D ₃	0,073	0,001	-0,181	0,166	0,094	1							
Ca × P	-0,057	-0,108	-0,287 *	0,929 **	1								
PO ₄	-0,070	-0,004	-0,076	1									
Ca	-0,022	-0,234 *	1										
iPTH	-0,030	1											
Alter	1												

Tabelle 12. Korrelation nach Pearson für den Zusammenhang der einzelnen klinisch-chemischen Parameter untereinander innerhalb der Dialysegruppe. In () gesetzte Werte ergeben sich aus der Formel.

* signifikant ** hoch signifikant

Wesentliche Zusammenhänge sind in den Abbildungen 2-7 graphisch dargestellt. Es wurden zusätzlich lineare bzw. logarithmische Regressionsgeraden zur Orientierung eingetragen, deren mathematische Ableitung in Abschnitt 5.2.5.3 aufgeführt ist.

Ein negativer Zusammenhang konnte bei der Pearson-Korrelation der CNI-Patienten zwischen iPTH und der Kreatinin-Clearance ($r = -0,351$) ermittelt werden, in der Dialysegruppe wurde ein Zusammenhang jedoch nicht bestätigt (Abb. 2). Das intakte Parathormon der CNI-Patienten war mit Serumkreatinin ($r = 0,347$) signifikant zusammenhängend. Innerhalb der Dialysegruppe konnten diese Befunde nicht ermittelt werden (Abb. 3).

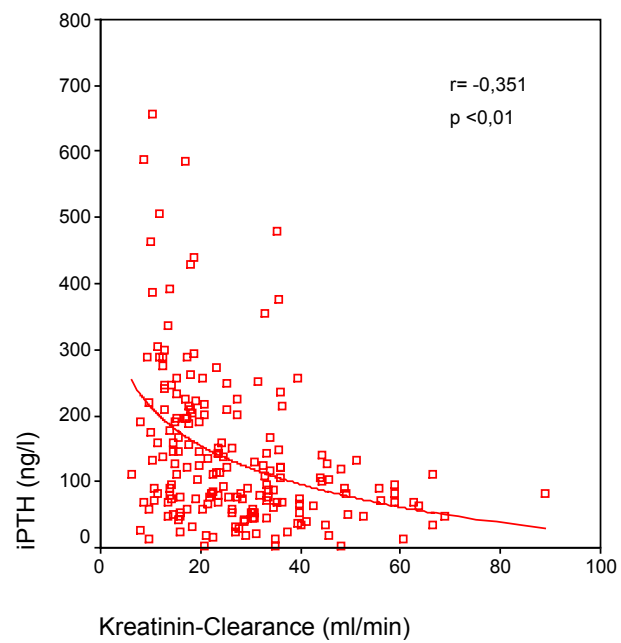
Die Serumkalziumspiegel waren innerhalb der Gruppe der CNI-Patienten nicht signifikant mit iPTH korreliert, in der Dialysegruppe konnte hingegen ein schwacher Zusammenhang ($r = -0,234$) nachgewiesen werden (Abb. 4).

Ein linearer Zusammenhang wurde innerhalb der CNI-Patienten zwischen intaktem Parathormon und dem Kalzium-Phosphat-Produkt ($r = 0,317$), sowie für iPTH- und Phosphatspiegel ($r = 0,319$) ermittelt. Diese Signifikanzen bestanden bei den Dialysepatienten nicht (Abb. 5 und 6).

Ein hoch signifikanter linearer Zusammenhang wurde zwischen Kalzium-Phosphat-Produkt und den Phosphatspiegeln in den beiden Vergleichsgruppen ($r = 0,948$ bzw. $r = 0,929$) berechnet (Abb. 7).

Sämtliche aufgeführte Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde auf dem 0,01-Niveau berechnet.

a



b

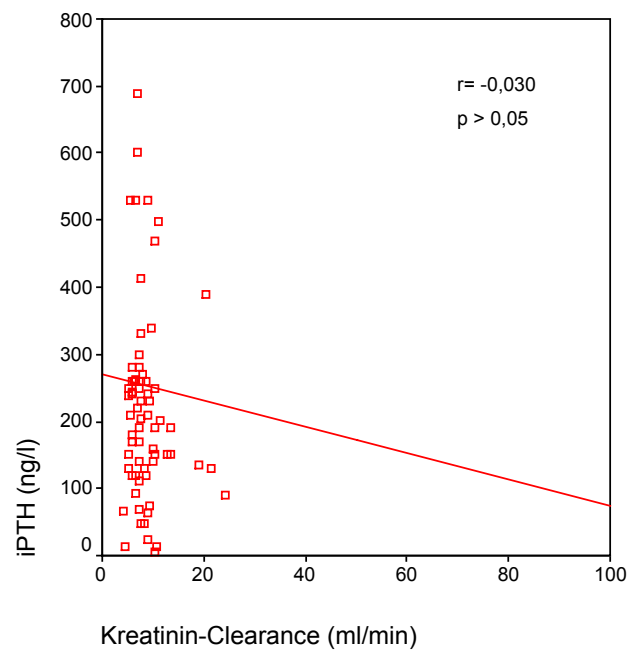
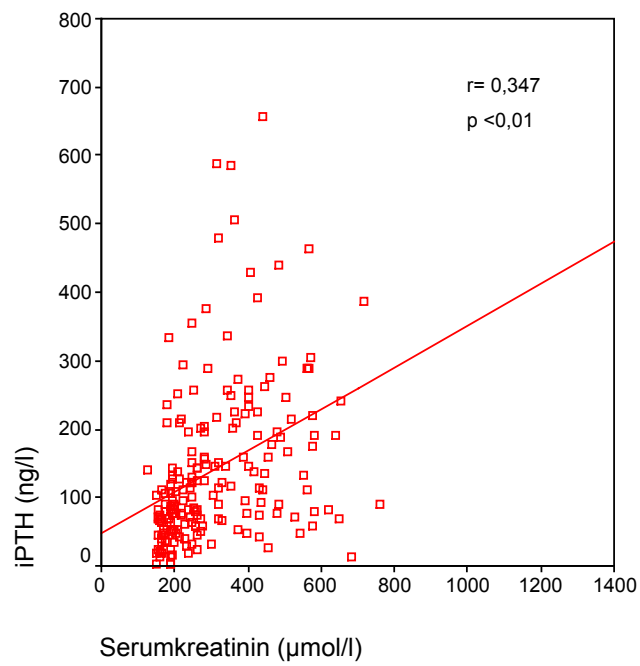


Abbildung 2. Streudiagramm von Kreatinin-Clearance und iPTH mit Regressionsgerade

a) CNI-Patienten

b) Dialysepatienten

a



b

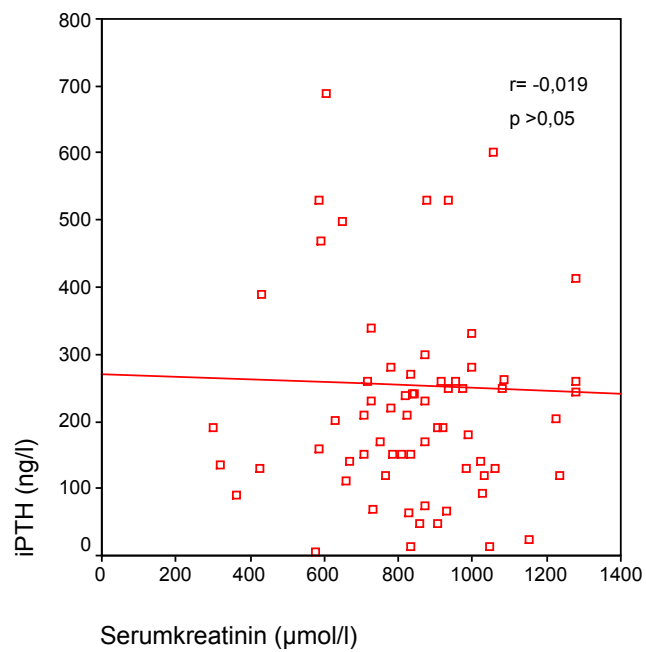
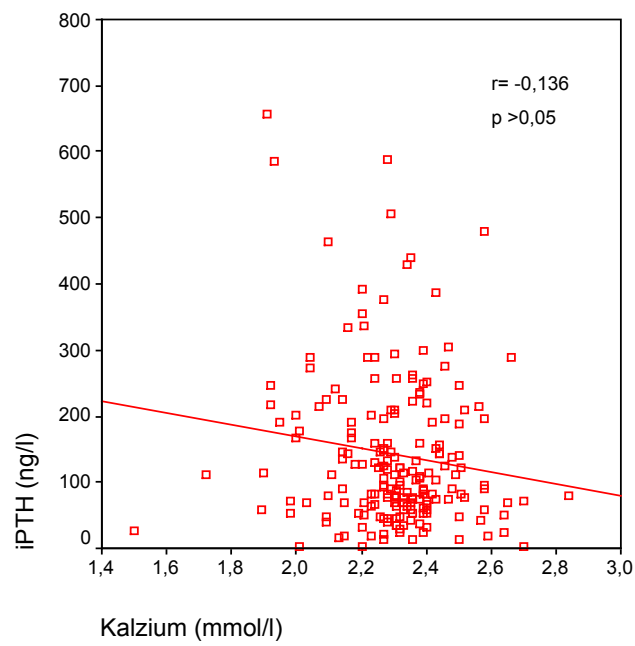


Abbildung 3. Streudiagramm von Serumkreatinin und iPTH mit Regressionsgerade

a) CNI-Patienten

b) Dialysepatienten

a



b

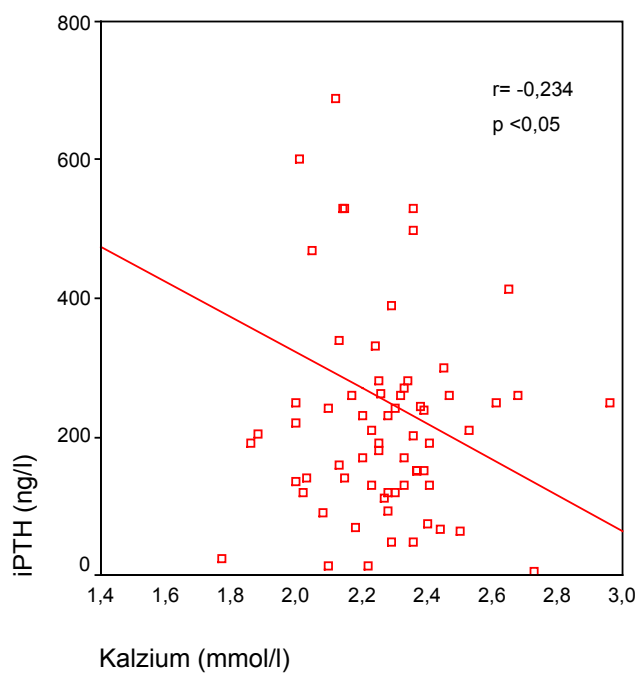
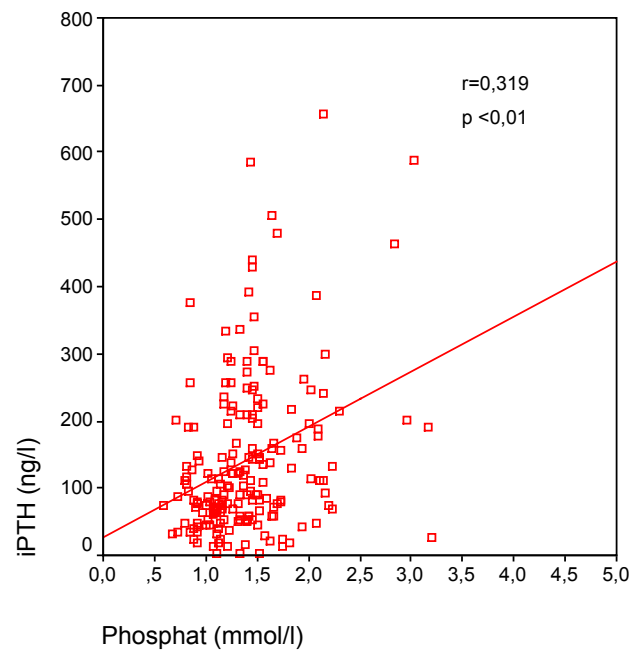


Abbildung 4. Streudiagramm von Kalzium und iPTH mit Regressionsgerade

- a) CNI-Patienten
- b) Dialysepatienten

a



b

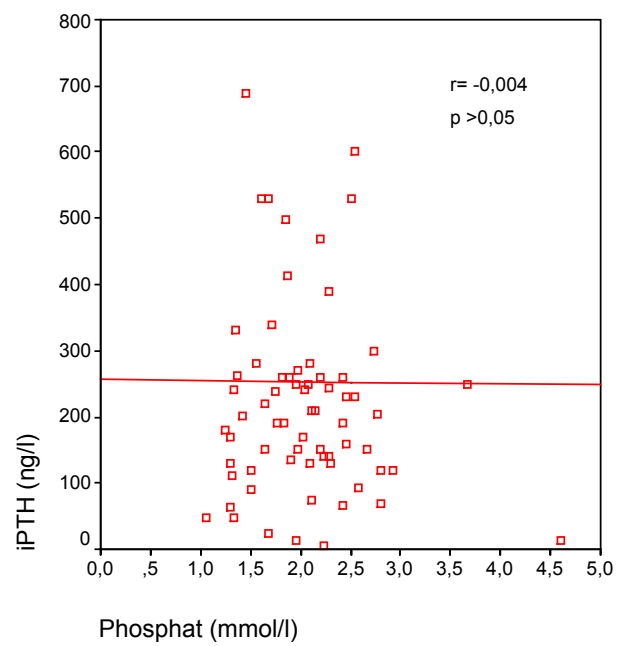
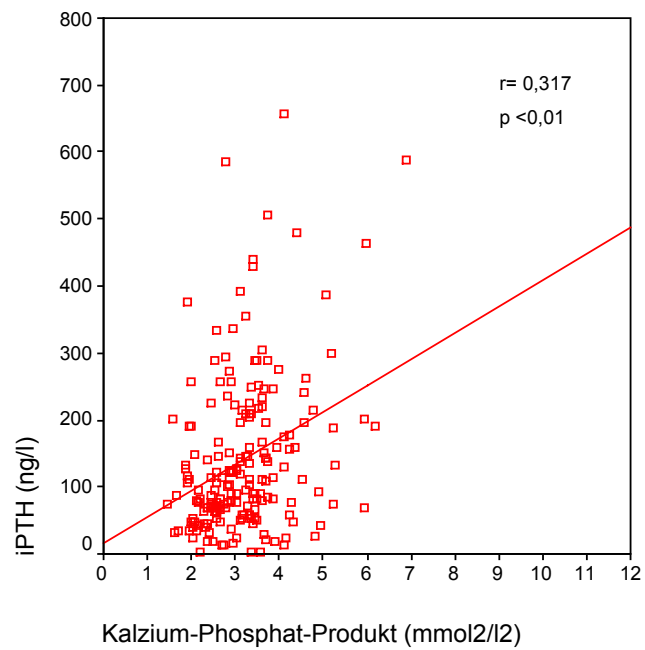


Abbildung 5. Streudiagramm von Phosphat und iPTH mit Regressionsgerade

a) CNI-Patienten

b) Dialysepatienten

a



b

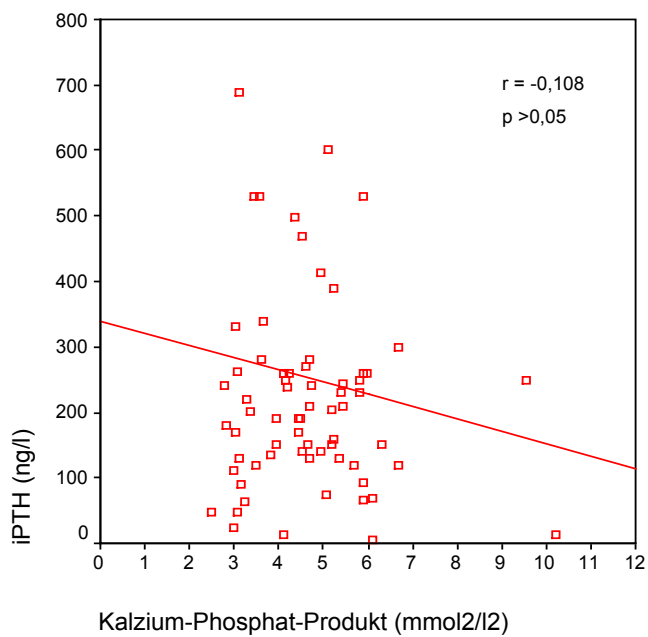
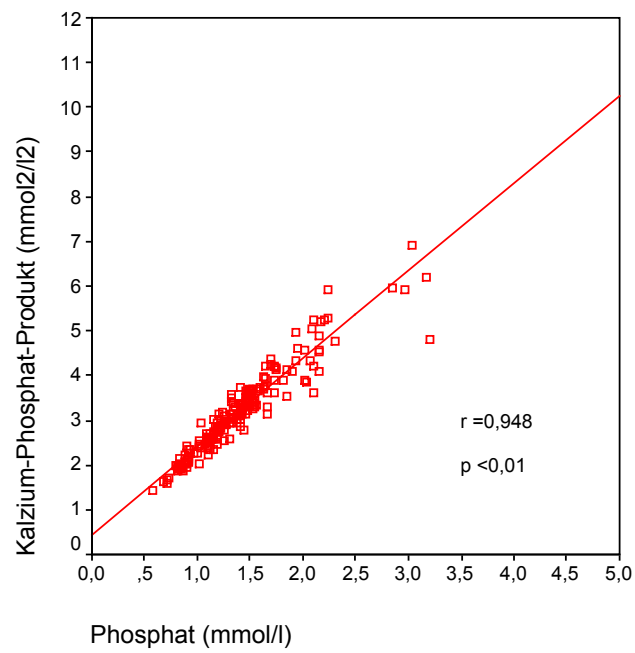


Abbildung 6. Streudiagramm von Ca×P und iPTH mit Regressionsgerade

a) CNI-Patienten

b) Dialysepatienten

a



b

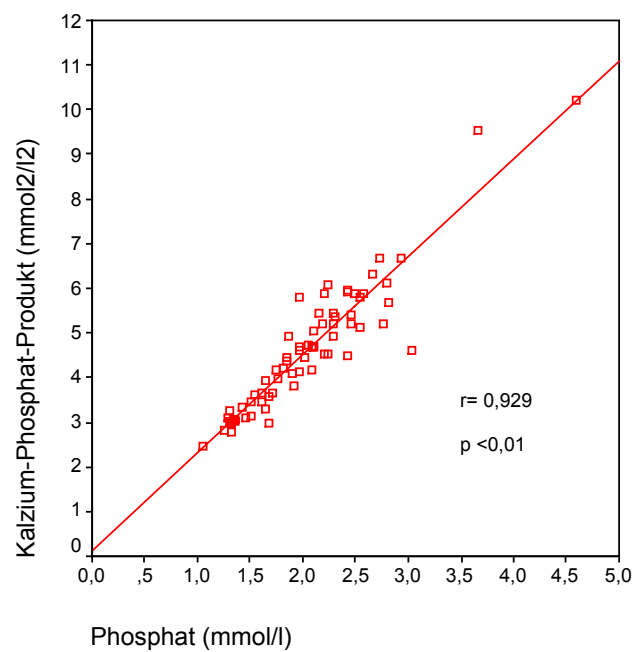


Abbildung 7. Streudiagramm von Phosphat und Ca×P mit Regressionsgerade

- a) CNI-Patienten
- b) Dialysepatienten

5.2.5.3 Mathematische Ableitung von iPTH aus Laborparametern

Das Ziel dieser Studie war es, eine Gleichung zu ermitteln, anhand der der iPTH-Spiegel im Serum durch Kenntnis von Laborparametern annähernd vorhersagbar ist. Die klinisch-chemischen Parameter, die in der Pearson-Korrelation signifikant waren, stellten sich für eine solche Berechnung als geeignet heraus. Es wurden bei der Kurvenanpassung lineare und logarithmische Regressionsmodelle getestet und die Ergebnisse des jeweils besten Modells in Tabelle 13 und 14 aufgenommen. Das Modell mit der jeweils besten Anpassung wurde anhand des Bestimmtheitsmaßes R^2 ausgewählt.

Folgendes lineares Modell wurde zur Vorhersage von iPTH aus den verschiedenen Laborparametern verwendet:

$$\text{iPTH [ng/l]} = b_1 \times X + b_0 \quad \text{Gleichung 1}$$

(X = Laborparameter, b_0 = Y-Achsenabschnitt, b_1 = Steigung)

Zur Bestimmung von Schwellenwerten des n-fach über die Norm erhöhten iPTHs aus X wurde die Gleichung 1 wie folgt umgeformt:

$$X_n = \frac{n \cdot \text{iPTH} - b_0}{b_1} \quad \text{Gleichung 2}$$

Außerdem wurde noch folgendes logarithmische Modell zur Vorhersage von iPTH aus den verschiedenen Laborparametern verwendet:

$$\text{iPTH [ng/l]} = b_0 + b_1 \times \ln (\text{KreaCl [ml/min]}) \quad \text{Gleichung 3}$$

Zur Vorhersage von Schwellenwerten für den n-fachen Anstieg des iPTH über die Norm wurde die Gleichung folgendermaßen umgeformt:

$$X_n = e^{\left(\frac{n \cdot iPTH - b_0}{-b_1} \right)} \quad \text{Gleichung 4}$$

Die Regressionsanalyse ergab für die Gruppe der CNI-Patienten als bestes Modell überwiegend lineare Beziehungen zwischen iPTH und den verschiedenen Laborparametern. Eine nicht-lineare, logarithmische Regression erwies sich im Fall der Kreatinin-Clearance als beste Anpassung. Keine signifikante Regression ergab sich für das Serumkalzium. Die Zusammenhänge zwischen den iPTH-Spiegeln und der Kreatinin-Clearance, den Serumkreatinin-, Phosphatspiegeln und dem Kalzium-Phosphat-Produkt wurden als hoch signifikant ermittelt. R^2 gibt die Erklärungskraft der analysierten Beziehungen in % der erklärten Varianz wieder. Für die Gruppe der chronisch niereninsuffizienten Patienten lag R^2 allerdings nur zwischen 10 % und 20 %, so dass eine erhebliche Reststreuung der Einzelwerte vorhanden war. Zwischen Serumkalzium- und iPTH-Spiegeln konnte kein signifikanter Zusammenhang berechnet werden.

Für die Gruppe der Dialysepatienten ergaben sich zu den genannten Parametern keine signifikanten Zusammenhänge anhand eines linearen oder logarithmischen Modells. Das R^2 lag bei diesen Modellen praktisch bei 0.

Parameter [x]	Modell	R ²	p	b ₀ (ng/l)	b ₁ (b0/x)
CNI-Patienten					
KreaCl [ml/min]	log.	0,148	<0,001	409,0	-84,9
Krea [μmol/l]	lin.	0,135	<0,001	46,9	0,3
Ca [mmol/l]	lin.	0,190	ns	346,3	-88,9
PO ₄ [mmol/l]	lin.	0,102	<0,001	26,6	82,2
Ca×P [mmol ² /l ²]	lin.	0,101	<0,001	16,2	39,3
Dialysepatienten					
KreaCl [ml/min]	lin.	0,001	ns	270,1	-2,0
Krea [μmol/l]	lin.	0,000	ns	271,1	-0,2
Ca [mmol/l]	lin.	0,055	ns	834,8	-257,2
PO ₄ [mmol/l]	lin.	0,000	ns	256,7	-1,8
Ca×P [mmol ² /l ²]	lin.	0,012	ns	340,0	-18,7

Tabelle 13. Ergebnisse der linearen bzw. logarithmischen Regression zur Vorhersage von iPTH mit Bestimmtheitsmaß R², Signifikanz des Modells, Y-Achsenabschnitt b₀ und Steigung b₁ (lineares Modell) bzw. konstanter Faktor b₁ (log. Modell) für die CNI- und Dialysegruppe.

Diese mathematischen Beziehungen lassen es zu, dass Schwellenwerte von Serumkreatinin, Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und der Kreatinin-Clearance für 1 bis 4fach über die Norm erhöhte iPTH-Spiegel ermittelt werden (Tab. 14).

	n-fach der iPTH-Norm	Serum- kreatinin [μmol/l]	Phosphat [mmol/l]	Ca×P [mmol ² /l ²]	Kreatinin- Clearance [ml/min]
iPTH= 65 ng/l	1	60,3	0,5	1,24	57,5
iPTH=130 ng/l	2	277,0	1,3	2,90	26,7
iPTH=195 ng/l	3	493,7	2,1	4,55	12,4
iPTH=260 ng/l	4	710,3	2,8	6,20	5,8

Tabelle 14. Grenzwerte klinisch-chemischer Parameter bei ein-, zwei-, drei- und vierfach erhöhtem iPTH bei den CNI-Patienten

Serumkreatinin

Ein Serumkreatininspiegel von 60 $\mu\text{mol/l}$ entsprach bei einem chronisch niereninsuffizienten Patienten einem Parathormonspiegel von 65 ng/l. Ein 2fach über den Normbereich liegender Parathormonwert konnte ab 277 $\mu\text{mol/l}$ Serumkreatinin erwartet werden. Waren die Kreatininspiegel im Serum bereits auf Werte über 700 $\mu\text{mol/l}$ angestiegen, war der iPTH-Wert auf das 4fache seiner Norm erhöht.

Kreatinin-Clearance

Bei einer Kreatinin-Clearance um 57,5 ml/min lag der iPTH-Spiegel an der oberen Grenze seines Normbereiches. Je weiter die Kreatinin-Clearance absank, desto höher stiegen die iPTH-Spiegel. Bei einer Kreatinin-Clearance von 12,4 ml/min lagen die iPTH-Spiegel bei 195 ng/l.

Phosphat

Bei Erhöhung des iPTH auf das Doppelte des Referenzbereiches, lag der Serumphosphatspiegel mit 1,3 mmol/l im Normbereich. Stiegen die Phosphatspiegel auf 2,1 mmol/l an, so konnte mit einem Parathormonspiegel um 130 ng/l gerechnet werden. Bei Werten von 2,8 mmol/l war iPTH auf das 3fache seines Normbereiches angestiegen.

Kalzium-Phosphat-Produkt

Ein Kalzium-Phosphat-Produkt, was an der oberen Grenze seines Referenzbereiches von 4,5 mmol^2/l^2 lag, signalisierte eine iPTH-Erhöhung auf das 3fache der Norm. Der Schwellenwert einer 4fachen iPTH-Erhöhung war mit einem Kalzium-Phosphat-Produkt über 6 mmol^2/l^2 erreicht.

5.2.5.4 Analyse von Modellen mit multipler Regressionsanalyse

Um diejenigen Variablen zu ermitteln, die einen signifikanten Einfluss auf das intakte Parathormon haben, wurden die Knochenstoffwechselfparameter Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, die Vitamin D-Hormone und die Niereninsuffizienzparameter Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff, Totalprotein und Albumin sowie der BMI und das Alter in 2 Modellberechnungen einbezogen. Dazu wurden multiple lineare Regressionsmodelle berechnet.

Einschlussmodell

Das Einschlussmodell schloss automatisch alle Variablen in seine Berechnungen ein. Als einzige signifikante Variable wurde das Serumkreatinin mit $r < 0,001$ ermittelt. Die übrigen Parameter konnten mit $p > 0,05$ als signifikante Variablen ausgeschlossen werden.

Modell des schrittweisen Ausschlusses

Das zweite Modell schloss schrittweise alle oben genannten Variablen aus. Dabei wurde jeweils das Modell neu auf seine Signifikanz berechnet. Die einzige auch hier verbliebene Variable war das Serumkreatinin mit einem r von 0,4 und $r^2 = 0,16$ ($p < 0,05$).

Beide Modelle zeigten unabhängig voneinander, dass das Serumkreatinin als singuläre Variable signifikanten Einfluss auf das intakte Parathormon hat und die übrigen Variablen gegenüber diesem Wert zur Beurteilung des Zusammenhangs vernachlässigbar sind.

5.2.5.5 Vierfeldertest

Um die Aussagekraft der ermittelten Schwellenwerte für CNI-Patienten beurteilen zu können, wurden Vierfeldertests durchgeführt. Es wurde Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert für die Kreatinin-Clearance, das Serumkreatinin, Kalzium, Phosphat und das Kalzium-Phosphat-Produkt berechnet (Tabellen 15-18).

1. Kreatinin-Clearance und iPTH

KreaCl- Grenzwerte	Parameter	iPTH-Grenzwerte			
		< 1x Norm	< 2x Norm	< 3x Norm	< 4x Norm
<60 ml/min	Sens	0,911	0,938	0,951	0,958
	Spez	0,021	0	0	0
	Pos VW	0,225	0,465	0,742	0,874
	Neg VW	0,429	0	0	0
<30 ml/min	Sens	0,467	0,500	0,556	0,602
	Spez	0,313	0,169	0,149	0,130
	Pos VW	0,175	0,467	0,664	0,833
	Neg VW	0,652	0,188	0,100	0,043
<15 ml/min	Sens	0,111	0,143	0,176	0,181
	Spez	0,736	0,649	0,617	0,435
	Pos VW	0,116	0,372	0,581	0,698
	Neg VW	0,726	0,342	0,199	0,068
>60/30-59 ml/min	Sens	0,167	0,125	0,111	0,106
	Spez	0,933	1	1	1
	Pos VW	0,571	1	1	1
	Neg VW	0,677	0,210	0,111	0,048
30-59/15- 29ml/min	Sens	0,559	0,551	0,509	0,457
	Spez	0,592	0,592	0,759	0,700
	Pos VW	0,323	0,538	0,889	0,952
	Neg VW	0,792	0,604	0,289	0,091
15-29/<15 ml/min	Sens	0,762	0,714	0,684	0,700
	Spez	0,384	0,422	0,450	0,650
	Pos VW	0,208	0,519	0,711	0,909
	Neg VW	0,884	0,628	0,419	0,302

Tabelle 15. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus der Kreatinin-Clearance der CNI-Patienten

Die Kalkulation des iPTH-Spiegels anhand der Kreatinin-Clearance von 60 ml/min ergab eine Sensitivität über 90 %, besaß jedoch keine Spezifität. Je geringer die Kreatinin-Clearance, desto weniger sensibel, aber spezifisch wurde die iPTH-Bestimmung. Je höher die iPTH-Spiegel lagen, desto sensibler wurde diese Methode; die Spezifität sank jedoch. Der positive prädiktive Wert stieg mit erhöhtem iPTH-Spiegel und mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Nur 3fach und mehr über der Norm liegende Werte konnten mit gutem positivem Prädiktivwert vorhergesagt werden.

2. Serumkreatinin und iPTH

Kreatinin-Grenzwert	Parameter	iPTH-Grenzwerte			
		< 1x Norm	< 2x Norm	< 3x Norm	< 4x Norm
<200 µmol/l	Sens	0,511	0,393	0,336	0,298
	Spez	0,811	0,924	0,939	0,958
	Pos VW	0,471	0,880	0,941	0,980
	Neg VW	0,835	0,518	0,326	0,163
<300 µmol/l	Sens	0,851	0,750	0,692	0,643
	Spez	0,507	0,654	0,714	0,792
	Pos VW	0,364	0,757	0,876	0,956
	Neg VW	0,911	0,646	0,443	0,241
<400 µmol/l	Sens	0,851	0,848	0,797	0,774
	Spez	0,322	0,436	0,449	0,542
	Pos VW	0,292	0,683	0,809	0,922
	Neg VW	0,868	0,667	0,431	0,255
<500 µmol/l	Sens	0,936	0,911	0,902	0,893
	Spez	0,148	0,192	0,204	0,250
	Pos VW	0,267	0,618	0,768	0,893
	Neg VW	0,875	0,600	0,417	0,250

Tabelle 16. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus Serumkreatinin der CNI-Patienten

Die Methode der Bestimmung des iPTH-Spiegels aus den Serumkreatininwerten nahm mit steigenden Serumkreatininspiegeln an Sensitivität zu und an Spezifität ab. Je höher die Parathormonwerte waren, desto spezifischer wurde diese Methode. Hohe Serumkreatininspiegel bestimmten mit einer Sensitivität von 90 % erhöhte Parathormonspiegel. Der positive Vorhersagewert stieg mit zunehmender iPTH-Erhöhung, fiel jedoch mit steigendem Serumkreatinin.

3. Phosphat und iPTH

Phosphat-Grenzwert	Parameter	iPTH-Grenzwerte			
		< 1x Norm	< 2x Norm	< 3x Norm	< 4x Norm
≤ 1,48 mmol/l	Sens	0,673	0,754	0,650	0,679
	Spez	0,510	0,474	0,306	0,458
	Pos VW	0,320	0,677	0,732	0,898
	Neg VW	0,820	0,569	0,231	0,169

Tabelle 17. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus dem Phosphat der CNI-Patienten

Die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Kalkulation des iPTHs aus dem Serumphosphat wurde bei 2fach über die Norm erhöhten iPTH-Spiegeln erreicht. Lagen höhere iPTH-Werte vor, nahm die Sensitivität um 10 % und die Spezifität um 15 % ab. Der positive Vorhersagewert stieg mit erhöhten Parathormonspiegeln.

4. Kalzium-Phosphat-Produkt und iPTH

Ca×P- Grenzwert	Parameter	iPTH-Grenzwerte			
		< 1x Norm	< 2x Norm	< 3x Norm	< 4x Norm
≤ 4,5 mmol ² /l ²	Sens	0,959	0,947	0,937	0,923
	Spez	0,112	0,154	0,184	0,208
	Pos VW	0,270	0,621	0,770	0,891
	Neg VW	0,889	0,667	0,500	0,278

Tabelle 18. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus dem Kalzium-Phosphat-Produkt der CNI-Patienten

Das Kalzium-Phosphat-Produkt über 4,5 mmol²/l² galt als erhöht. Die Ermittlung des iPTH-Spiegels anhand des Kalzium-Phosphat-Produktes wies eine Sensibilität von über 90 % auf. Je höher der ermittelte Parathormonwert, desto weniger sensibel war diese Bestimmung, lag aber immer noch über 90 %. Der Test war jedoch mit Werten von 11 bis 20,8 % wenig spezifisch. Mit steigenden iPTH-Spiegeln nahm der positive Vorhersagewert zu, der negative ab.

6 Diskussion

1. Epidemiologische Situation und Studienpopulation

Die vorliegende Studie sollte die Abhängigkeit des sekundären Hyperparathyreoidismus von klinischen Einflussparametern bei chronisch niereninsuffizienten Patienten sowie Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter den Bedingungen der täglichen Praxis analysieren. Es sollten diejenigen Faktoren erarbeitet werden, die für den klinischen tätigen Arzt relevant sind. Dazu wurde der Zusammenhang zwischen dem iPTH-Spiegel und den klinischen Parametern mathematisch analysiert. Zudem sollte die aktuelle Therapie des Hyperparathyreoidismus berücksichtigt, im Rahmen der Qualitätssicherung kritisch geprüft und mit den geltenden Therapierichtlinien verglichen werden.

Ausgangspunkt war eine retrospektive Erhebung an Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis 2001 ambulant und stationär im Funktionsbereich Nephrologie der Klinik für Innere Medizin III behandelt wurden und bei denen eine Bestimmung des iPTH-Spiegels erfolgte. Es handelt sich also um eine Querschnittstudie bzw. Studie zur Punktprävalenz von iPTH-Spiegeln. Als Vergleichskollektiv wurden Patienten herangezogen, bei denen eine chronische Dialysebehandlung seit mindestens 3 Monaten durchgeführt wurde. Die vorliegende Studie umfasste eine Gesamtpopulation von 261 Patienten, davon 192 chronisch Niereninsuffiziente und 69 Dialysepatienten. Es wurden somit kontrastierende, zum Vergleich gut geeignete Patientengruppen gebildet.

Einzugsgebiet der Klinik ist Jena und Umgebung. Dort ist die Klinik sowohl für ambulante als auch stationäre nephrologische Fälle zugleich primäres Versorgungszentrum. Die Daten repräsentieren damit ein, bis auf die angeführten Ausschlusskriterien unselektiertes Patientengut eines universitären Betreuungszentrums sowohl hinsichtlich der Diagnostik als auch therapeutischer Interventionen zur Behandlung des renalen Hyperparathyreoidismus.

Sowohl in der Ambulanzsprechstunde als auch im Rahmen der stationären Behandlung dienten diese Parameter als Grundlage für die ärztliche Entscheidungsfindung hinsichtlich der Behandlung des Hyperparathyreoidismus. Da die Messung der iPTH-Spiegel stets mit dem Ziel der Diagnostik des sekundären HPT und dessen Verlaufskontrolle standen, sind die Daten daher als für die ärztliche Behandlungsentscheidung relevant anzusehen.

Die analysierten Patientengruppen von chronisch Niereninsuffizienten und Dialysepatienten sind epidemiologisch vergleichbar, da sie sich hinsichtlich ihrer Alters-, Geschlechts- und Diagnoseverteilung nicht signifikant unterschieden. Innerhalb beider Gruppen wurde am häufigsten die Diagnose diabetische Nephropathie gestellt. Diabetes mellitus stellte somit die häufigste Indikation für eine Nierenersatztherapie in der vorliegenden Studienpopulation dar. Diese Daten sind vergleichbar mit der Diagnoseverteilung der von Quasi-Niere erfassten Dialysepatienten in der Nierenersatztherapie von 2003 [21]. Dialysepatienten mit einem Diabetes mellitus machten 26 %, Patienten mit einer Glomerulonephritis 20 % und mit einer interstitiellen Nephritis 14 % aus. In der vorliegenden Studie hatten 29 % der Dialysepatienten eine diabetische Nephropathie, 29 % eine Glomerulonephritis und 18,8 % eine interstitielle Nephritis. Ein ähnliches Verteilungsmuster war auch im Jahresbericht der Nierenerkrankten Deutschlands 1998 zu finden [20]. Die Prävalenz eines Diabetes mellitus bei vorliegender Nierenerkrankung belief sich dort auf 21 %. Bei über 60-Jährigen liegt die Prävalenz, derzeit an Diabetes mellitus zu erkranken, bei etwa 20 %. Die 5-Jahresüberlebensrate diabetischer Patienten mit chronischer Hämodialysebehandlung hatte mit <10 % die schlechteste Prognose [43]. Die übrigen Diagnosen waren etwa gleich häufig in beiden Subgruppen zu finden.

Im Stadium 4 waren 40 % und im Stadium 3 nach K/DOQI waren ein Drittel aller chronisch niereninsuffizienten Patienten. Das Stadium 3 nach K/DOQI umfasst eine glomeruläre Filtrationsrate von 30-59 ml/min, das Stadium 4 eine GFR zwischen 15-29 ml/min. Europäische Richtlinien besagen, dass ab einer GFR <60 ml/min eine Überweisung zum Nephrologen erfolgen sollte, bei einer GFR <30 ml/min diese zwingend notwendig ist [76]. Somit waren die chronisch Niereninsuffizienten der

vorliegenden Studienpopulation in ausreichendem Maße und in einem frühen Stadium der Nierenerkrankung in nephrologischer Betreuung, was sich vorteilhaft auf die Diagnostik und Therapie auswirkte. Es konnte zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine Behandlungsstrategie zusammen mit dem Nephrologen ausgearbeitet und eine eventuelle Dialysebehandlung vorbereitet werden. Der Beginn einer Dialysebehandlung muss ab einer GFR <15 ml/min zusammen mit begleitenden Symptomen und nach den K/DOQI-Guidelines ab einer GFR <10 ml/min erfolgen [76].

Neben der Alters-, Geschlechts- und Diagnoseverteilung war der „body mass index“ (BMI) beider Gruppen vergleichbar. Es konnte mittels des durchschnittlich erhöhten Körpermasseindex (27 kg/m^2) eine Einordnung in die Kategorie leichtgradiges „Übergewicht“ erfolgen [30]. Männer und Frauen unterschieden sich nicht. Allerdings waren die Männer in der Dialysegruppe durchschnittlich 7,9 % leichter als diejenigen mit einer CNI. Damit befanden sich die untersuchten Patientengruppen nicht im Zustand der Mangelernährung bzw. Kachexie und die Situation des Knochenstoffwechsels dadurch nicht zusätzlich pathophysiologisch überlagert.

Häufig besteht eine Coexistenz von renaler Insuffizienz und arterieller Hypertonie, wodurch sich das Risiko einer progredienten Niereninsuffizienz deutlich erhöht. Der Blutdruck war in beiden Studiengruppen mit einem systolischen Mittelwert vom 143 mmHg und einem diastolischen Mittelwert von 78 mmHg leichtgradig erhöht. Dies entsprach einem Grad I nach der Europäischen bzw. WHO-Klassifikation [26, 27]. Nur wenige Patienten hatten deutlich höhere Blutdruckwerte. Ein Zielblutdruck unter 130/80, idealerweise unter 120/80 sollte daher mittels antihypertensiver Maßnahmen und Medikamente laut WHO [27] angestrebt werden. In der eigenen Studie waren 80 % der CNI-Patienten und 91 % der Dialysepatienten als Hypertoniker einzuordnen. Erhöhter Blutdruck in Kombination mit Diabetes mellitus und einem gestörten Kalzium- und Phosphathaushalt stellen erhebliche Risikofaktoren für die Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz dar [48, 35].

Hinsichtlich der Knochenschmerzen, Frakturen und Muskelschmerzen musste auf dokumentierte anamnestische Angaben zurückgegriffen werden. Es ist davon auszugehen, dass damit nur erhebliche und bedeutsame Symptome erfasst wurden, die

klinisch für relevant und dokumentationswürdig erachtet wurden. Bei den radiologisch (anamnestisch) erfassten Frakturen konnte nachträglich nicht mehr exakt die Ursache überprüft werden, um sie sicher einer Osteoporose oder einer renalen Osteopathie zuzuordnen. Die gefundenen Häufigkeiten erlauben daher nur eine Orientierung hinsichtlich der Größenordnung des jeweiligen Problems. Eine differenzierte kausale Analyse überstieg den Rahmen und die Zielsetzungen der vorliegenden Studie. Die beiden Studiengruppen wiesen jedoch keine Häufigkeitsunterschiede auf.

Des Weiteren wurden die Harnstoff- und Kreatininwerte beider Gruppen miteinander verglichen. Die Serumkreatininspiegel unterschieden sich wie erwartet signifikant ($p < 0,001$). Liegen die Serumkreatininspiegel zwischen 177 und 530 $\mu\text{mol/l}$ kann von einem symptomfreien Grad der chronischen Niereninsuffizienz gesprochen werden [44], bei dem jedoch bereits mit einer verminderten Phosphatexkretion und einem beginnenden sHPT gerechnet werden muss. In diesen Bereich waren die chronisch niereninsuffizienten Patienten der vorliegenden Studie mit einem durchschnittlichen Kreatininspiegel von 312 $\mu\text{mol/l}$ einzuordnen. Die Dialysepatienten zeigten mit einem durchschnittlichen Kreatininspiegel von 840 $\mu\text{mol/l}$ typische Symptome der Niereninsuffizienz, wie z.B. ausgeprägte Natrium- und Wasserretention, gastrointestinale Symptome, Hyperphosphatämie und renale Osteopathie.

Neben den Serumkreatininwerten waren die Harnstoffspiegel von Bedeutung, welche bei den Dialysepatienten durch die Dialysebehandlung gesenkt wurden, was einen Unterschied der Harnstoffkonzentration zwischen CNI- und Dialysepatienten von nur 5 mmol/l erklärt. In gleichem Maße wurde durch die Dialysebehandlung auch die Kreatinin-Clearance scheinbar verbessert, welche ohne Dialyse niedriger gelegen hätte. Die Kreatinin-Clearance dieser Studienpopulation wurde mit der Formel nach Cockcroft und Gault berechnet. Es sollte bei einem Wert $< 30 \text{ ml/min}$ mit Abweichungen von der tatsächlichen GFR gerechnet werden. Die Formel nach Cockcroft und Gault überschätzt die GFR bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Es wird empfohlen, ab einem GFR-Wert $< 30 \text{ ml/min}$ die MDRD-Formel zu nutzen [76].

Insgesamt zeigten die demographischen Charakteristiken der beiden Studienpopulationen keine wesentlichen bzw. für die Interpretation der Daten zum HPT und Knochenstoffwechsel zu berücksichtigenden Unterschiede auf.

2. Niereninsuffizienz, Knochenstoffwechsel und Prävalenz des Hyperparathyreoidismus

2.1 Niereninsuffizienz und Hyperparathyreoidismus

Mit Einschränkung der Nierenausscheidungsfunktion wird Kalzium im Tubulus vermindert rückresorbiert und die Phosphatausscheidung reduziert. Der Körper versucht einer Hypokalzämie entgegenzuwirken, indem er die Parathormonsekretion stimuliert. Das iPTH mobilisiert Kalzium aus dem Knochen, der zusätzlich vorliegende Mangel an 1,25-Dihydroxycholecalciferol stimuliert die Osteoblasten [38]. Eine länger bestehende Niereninsuffizienz mit sHPT in Kombination mit einem Vitamin D-Mangel ist die häufigste Manifestation der renalen Osteopathie [32, 28, 24].

Die Klassifikation nach Delling beschreibt histologisch 2 Typen der renalen Osteopathie: die infolge des sHPT verursachte Fibrosteoklasie (Typ 1 nach Delling) und durch eine Mineralisationsstörung verursachte Osteoidose (Typ 2 nach Delling) [11, 44]. Des Weiteren wird zwischen der „high turnover“- und der „low turnover“ bzw. adynamie Osteopathie unterschieden. Bei der „high turnover“-Osteopathie ist infolge des HPT die Aktivität von Osteoblasten und –klasten gesteigert und durch mindestens zweifach erhöhte iPTH-Konzentration im Serum, eine erhöhte alkalische Phosphatase und erniedrigte Kalziumkonzentration gekennzeichnet. Die Gruppe der Dialysepatienten hatte einen durchschnittlichen iPTH-Spiegel von 250 ng/l, was eine vierfache Erhöhung des Referenzbereiches bedeutet, diese war somit der „high turnover“-Osteopathie zuzuordnen. Ist der iPTH-Wert dreifach erhöht, die alkalische Phosphatase normal und die Kalziumspiegel im Normalbereich, so liegt das Bild der „low turnover“-Osteopathie

vor. Der durchschnittliche iPTH-Wert der CNI- Patienten lag bei 142 ng/l und war damit über das Doppelte des Normbereiches erhöht.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus beginnt im frühen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Bereits bei einem Serumkreatininanstieg auf 180 µmol/l entwickelt sich in 30 % der Fälle einen sHPT, bei Serumkreatininwerten bis 440 µmol/l betrifft dies etwa 80 % aller Patienten [44]. Der iPTH-Anstieg ist individuell und bereits bei eine GFR von 60 bis 90 ml/min nachweisbar [56]. Dies entspricht dem Niereninsuffizienzstadium 2 nach K/DOQI, d.h. der überwiegende Teil der eigenen Studienpopulation im Stadium 3-5 nach K/DOQI hatte seit längerem bereits erhöhte iPTH-Spiegel aufzuweisen. Die über das Doppelte der Norm erhöhten iPTH-Werte der CNI- und die knapp auf das Vierfache erhöhten Werte der Dialysegruppe sind pathophysiologisch zumindest teilweise auf folgende Mechanismen zurückzuführen: Die Kalziumrückresorptionsstörung stimuliert die iPTH-Sekretion. Zum anderen spielen die erhöhten Phosphatspiegel eine wesentliche Rolle. Diese können bei chronischer Niereninsuffizienz lange im Normbereich gehalten werden, steigen jedoch bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min an. Auf der Grundlage dieser Veränderungen findet eine Stimulation der Parathormonsekretion durch Phosphat und fallende Kalziumspiegel statt. Hohe Phosphatspiegel stimulieren die PTH-mRNA-Synthese auch unabhängig vom Serumkalzium- und 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegel [1]. Der Anteil tertiärer HPT-Fälle, der bei Patienten mit jahrelanger Dialysepflichtigkeit als autonome Entartung entstehen kann, wird anhand des iPTH-Spiegels nicht ohne weiteres diagnostiziert.

Entsprechend der Erhebung von Block et. al kann davon ausgegangen werden, dass für iPTH-Werte über 511 pg/ml (>500ng/l) ein höheres globales Mortalitätsrisiko besteht [2]. Die Tatsache, dass lediglich 25,5 % aller CNI-Patienten und 11,6 % aller Dialysepatienten der eigenen Studie ein im Normbereich befindliches iPTH bei erhöhtem Phosphatspiegel aufwiesen, bestätigte die Beobachtung, dass die meisten Patienten mit lang andauernder Niereninsuffizienz unweigerlich einen sHPT entwickeln. Unter den CNI-Patienten betraf dies fast 75 %, die Dialysepatienten litten in knapp 90 % an einem HPT.

Des Weiteren sollte in diesem Zusammenhang beachtet werden, dass gering erhöhte iPTH-Spiegel bei Niereninsuffizienten angestrebt wurden und diese nicht in den Normbereich oder darunter medikamentös zurückgedrängt werden sollten. Die amerikanischen Richtlinien der National Kidney Foundation sehen einen akzeptablen iPTH-Spiegel im Bereich von 150 bis 300 ng/l (150 bis 300 pg/ml) vor [37]. Die Gruppe der CNI-Patienten lag knapp unterhalb, die Dialysegruppe innerhalb dieser empfohlenen Therapiegrenzen. Erhöhte Parthormonspiegel sind nötig, um den normalen Knochenumbau in der Urämie aufrecht zu erhalten [57].

Wenn man den natürlichen Verlauf der progressiven Niereninsuffizienz, betrachtet, würden die Phosphatkonzentrationen im Serum durch Störung der Nierenfunktion ansteigen, das Serumkalzium aufgrund von Rückresorptionsstörungen sinken und die iPTH-Spiegel über 1000 ng/l liegen. Im Vergleich zu dieser Situation, lag bei den Patienten der vorliegenden Studie mit doppelt bzw. vierfach erhöhten iPTH-Werten lediglich ein milder Hyperparathyreoidismus zugrunde, denn sowohl die CNI- als auch die Dialysepatienten wurden medikamentös behandelt, um einen sHPT zu verhindern bzw. zurückzubilden. Die in diesem Zusammenhang in der Literatur aufgeführten Knochen- und Gelenkschmerzen bei renaler Osteopathie gaben ein Viertel der CNI-Patienten und weniger als ein Fünftel der Dialysepatienten an.

In einer Analyse auf das Vorkommen von Hüftgelenksfrakturen im Rahmen einer renalen Osteopathie bei Hämodialysepatienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren wurde ein 4fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinpopulation beschrieben. Während ein erhöhter BMI und eine periphere Gefäßerkrankung das Risiko von Hüftgelenkfrakturen steigerten, konnte dies für erhöhte iPTH-Spiegel und Diabetes mellitus-Patienten nicht bestätigt werden [66].

Es muss berücksichtigt werden, dass innerhalb einer Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter über 60 Jahren auch unspezifische degenerative Arthrosen bzw. Knochenerkrankungen vorkommen.

2.2 Parameter des Knochenstoffwechsels

Neben dem iPTH-Spiegel wurden auch die Phosphat-, Kalzium-, Vitamin D-, Albumin- und Totalproteinspiegel im Serum in beiden Gruppen betrachtet. Die mittlere Phosphatkonzentration der Dialysegruppe lag gegenüber der CNI-Gruppe um 0,6 mmol/l höher. Nach den K/DOQI-Richtlinien sollen die Phosphatwerte nicht über 1,78 mmol/l ($<5,5$ mg/dl) liegen [53, 37]. Dieses Therapieziel war innerhalb der CNI-Gruppe erfüllt, die Dialysegruppe überschritt diesen Wert im Mittel jedoch um 0,27 mmol/l, 35 % der Dialysepatienten lagen unter der K/DOQI-Grenze.

Das Kalzium-Phosphat-Produkt der Dialysegruppe war mit $4,64 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ erhöht, während es in der CNI-Gruppe innerhalb des Referenzbereiches einzuordnen war. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$). Der empfohlene Grenzwert der K/DOQI-Richtlinien liegt unter $4,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($<55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$) [53, 37], d.h. die CNI-Patienten hatten mit einem Mittelwert von $3,19 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ das Therapieziel erreicht, während die Dialysegruppe dieses knapp verfehlte. Innerhalb der von K/DOQI empfohlenen Richtlinien lagen 45 % der Dialysepatienten.

Die Kalziumspiegel beider Gruppen lagen im Referenzbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich. Bei den chronisch Niereninsuffizienten und Dialysepatienten können die Spiegel durch Mobilisation des Kalziums aus dem Knochen lange konstant gehalten werden. Des Weiteren wurden die Serumkalziumspiegel durch die Stimulation des iPTHs angehoben und durch die Vitamin D-Behandlung und die Gabe von kalziumhaltigen Phosphatbindern beeinflusst. Innerhalb der Dialysegruppe wurden die Kalziumspiegel während der Hämodialyse die Kalziumkonzentration im Dialysat beeinflusst, was einen Unterschied zwischen beiden Gruppen verschleiern könnte. Somit war das Therapieziel von K/DOQI, Kalziumspiegel unter $2,38 \text{ mmol/l}$ ($<9,5 \text{ mg/dl}$) [53, 37], innerhalb beider Gruppen erreicht.

Da sich die Serumkalziumwerte konstant verhielten, die Phosphatspiegel jedoch signifikant anstiegen, hing das Kalzium-Phosphat-Produkt vorwiegend vom Serumphosphatspiegel ab. Die Hyperphosphatämie stellt nicht nur einen Risikofaktor für die Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produktes dar, sondern erhöht auch das Risiko

einer Weichgewebs- und extraskeletalen Kalzifikation [3, 14], welche gehäuft zu Myokardischämien, -infarkt, Klappen- und Herzrhythmusstörungen führen [7, 60].

Nach Block et al. war bei 6000 Hämodialysepatienten [2] die Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produktes um 1 mg/dl mit einem 6 % höheren Mortalitätsrisiko assoziiert. Patienten mit einem Serumphosphatwert zwischen 2,55 und 4,45 mmol/l (7,9 –16,9 mg/dl) hatten ein 34 % höheres Mortalitätsrisiko, als diejenigen im Referenzbereich. Eine milde Hyperphosphatämie 1,6-2,1 mmol/l (5,0-6,5 mg/dl) war nicht mit diesem erhöhten Risiko assoziiert. In diesen Bereich fielen mit einem durchschnittlichen Phosphatwert von 1,4 mmol/l die CNI-Patienten. Ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko bestand hingegen für die Gruppe der Dialysepatienten. Als Prädiktoren hoher Phosphatspiegel waren in dieser Studie das Alter bei Dialysebeginn, weibliches Geschlecht, Rauchen, Diabetes mellitus und ein erhöhtes Serumkreatinin ermittelt worden. Normale Phosphatspiegel stellen somit die wichtigste Form der Vorbeugung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie dar [33].

Eine Hyperphosphatämie bedarf einer adäquaten Kontrolle durch eine diätetische Beratung mit Reduktion der Proteinzufuhr, Therapie mit Phosphatbindern und ggf. einer Dialysetherapie [46]. Des Weiteren empfehlen die K/DOQI-Guidelines regelmäßige Kontrollen des PTH-, Kalzium-, und Phosphatspiegel; im Stadium 3 alle 12 Monate, im Stadium 4 alle 3 Monate, im Stadium 5 monatliche Kontrollen des Serumkalzium- und -phosphatspiegels sowie alle 3 Monate des iPTH-Spiegels.

Die 25(OH)D₃-Spiegel ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Die Synthese von 25(OH)D₃ in der Leber aus Vorläufern blieb demnach erhalten, die Normwerte lagen im unteren Referenzbereich, was durch eine durch Parathormon stimulierte renale Calcitriolsynthese [40] begründet werden konnte. Diese Funktion des iPTH findet im Stadium der Dialysepflichtigkeit nur noch in geringem Maße statt, weshalb die Vitamin D-Spiegel abfielen. Der Unterschied beider Gruppen der eigenen Untersuchung war hochsignifikant. Die gemessenen Vitamin D-Spiegel beider Gruppen spiegelten sowohl endogen produziertes, von jahreszeitlichen Schwankungen abhängiges Vitamin D als auch exogen zugeführtes Vitamin D in Form

von Medikamenten wieder und stellten so einen integrativen Wert als Marker der biologisch aktiven Vitamin D-Spiegel und einer adäquaten Therapie dar.

Neben den Knochenstoffwechselfparametern waren die Totalprotein- und Albuminspiegel von Bedeutung. Beide Gruppen wiesen Werte im unteren Normbereich auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen für die Albuminwerte ermittelt. Die Hälfte der CNI-Patienten, jedoch 70 % der Dialysepatienten wiesen einen normalen Serumalbuminspiegel auf. Mit Erhöhung der Nierenretentionsparameter klagten CNI-Patienten vermehrt über Appetitlosigkeit und Erbrechen. Es wird vermindert Eiweiß über die Nahrung aufgenommen. Die Einschmelzung körpereigener Reserven führt oft zu einer Malnutrition. Mit dem Entzug der für den Körper toxischen Stoffe bessert sich diese Symptomatik, eine normale Nahrungsaufnahme ist wieder möglich und die Albuminspiegel steigen an.

Insgesamt war die pathophysiologische Interpretation der Ergebnisse erschwert, da die Patienten medikamentös behandelt wurden. Dennoch zeigten diese Ergebnisse die Notwendigkeit intensiverer therapeutischer Maßnahmen zur Behandlung eines HPT mit Vitamin D und Phosphatbindern in beiden Untersuchungsgruppen auf.

3. Therapie mit Vitamin D-Präparaten und Phosphatbindern

Die erste und wesentliche Säule der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz und des HPT war die Reduktion der Serumphosphatspiegel sowohl durch diätetische Maßnahmen als auch durch die per os Gabe von Phosphatbindern. Diese führen zu unlöslichen Kalzium-Phosphat-Präzipitaten und verringern so die Absorption von nutritiv zugeführtem Phosphat [59]. Neben den Phosphatbindern zählt auch die Gabe von Vitamin D zum Standard der HPT-Therapie. Daher wurde eine Analyse des Versorgungsgrades dieser Medikamente in beiden Studiengruppen durchgeführt und im Rahmen der Qualitätssicherung mit den erzielten Behandlungsergebnissen und den Richtlinien verglichen. Zudem wurde der Einfluss auf die jeweiligen iPTH-Spiegel untersucht. Die Analyse erfolgte zunächst als Gruppenvergleich.

Die Phosphatbindertherapie wurde innerhalb der CNI-Gruppe bei einem Drittel (31 %) der Patienten, innerhalb der Dialysegruppe bei 80 % durchgeführt. Da der Anteil der CNI-Patienten, die ein normales Kalzium-Phosphat-Produkt aufwiesen, sich auf 90 % belieft, waren nur etwa 10 % dieser Gruppe unterversorgt und eine Phosphatbindertherapie hätte bei ihnen begonnen werden müssen. Da die Gruppe chronisch niereninsuffizienter Patienten vorwiegend im Stadium 3 und 4 nach K/DOQI lag, konnten die vorliegenden Ergebnisse nicht automatisch auf die Patienten anderer Niereninsuffizienzstadium übertragen werden. Weniger als die Hälfte der Dialysepatienten hatten ein Kalzium-Phosphat-Produkt im Normbereich aufzuweisen. Ein Teil des Serumphosphates wurde durch die Dialyse entfernt.

80 % der therapierten CNI- und 52 % der therapierten Dialysepatienten erhielten den kalziumhaltigen Phosphatbinder Kalziumazetat. In verschiedenen internationalen Studien wurde Kalziumkarbonat als der häufigste Phosphatbinder eingesetzt [12]. In einer amerikanischen Studie an 749 Dialysepatienten wurden knapp Dreiviertel der Dialysepatienten mit kalziumhaltigen Phosphatbindern behandelt [39], was dem Ergebnis der eigenen Studienpopulation mit 71 % kalziumhaltigen Phosphatbindern entsprach. Bei kalziumhaltigen Phosphatbindern muss ein besonderes Augenmerk auf die Zufuhr von Kalzium und die Gefahr der Erhöhung des Gesamtkörperkalziums gelegt werden, welche die vaskuläre Kalzifikation fördert [25]. Des Weiteren wurde ein vermehrtes Auftreten adynamischer Knochenerkrankungen während der kalziumhaltigen Phosphatbindertherapie als Resultat vermehrter iPTH-Suppression beobachtet [19, 47]. Die restlichen Dialysepatienten (29 %) wurden mit dem kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer behandelt. Sevelamer besitzt den Vorteil, dass es effektiv das Kalzium-Phosphat-Produkt senkt ohne eine Hyperkalzämie zu verursachen. Gleichzeitig senkt Sevelamer den Serumspiegel des intakten Parathormons und des Cholesterols [8, 63].

Ein normales Kalzium-Phosphat-Produkt lag unabhängig von einer Vitamin D-Therapie innerhalb der CNI-Gruppe bei etwa 90 % der Fälle und in der Dialysegruppe bei etwa 45 % aller Patienten vor. Somit müssten speziell die Phosphatspiegel der Dialysepatienten intensiver überwacht und entsprechend therapiert werden. Eine

Senkung des Serumphosphatwertes wurde durch Reduktion des mit der Nahrung zugeführten Phosphates auf 800-1000 mg/d und der Proteinzufuhr, mit Phosphatbindern ab einer GFR <20 ml/min, welche die Nahrungsphosphatabsorption limitieren, oder mittels Dialyse erreicht [7, 44]. Das z.T. beobachtete Versagen bei der Therapie der Hyperphosphatämie während eines iPTH-Anstiegs, wurde in Nachlassen der kalzämischen Funktion des iPTHs und in Beziehung zur Entwicklung eines sHPT begründet. Wenn die Phosphatspiegel ansteigen und die Calcitriolspiegel erniedrigt sind, entwickelt sich eine skeletale PTH-Resistenz [17]. Eine Senkung der Phosphatspiegel sollte daher mit Abfall erhöhter Parathormonspiegel, vor allem mit Hilfe von geeigneten Phosphatbindern, erfolgen. Lanthanum-Karbonat, ein in Studien sehr effektiver und gut tolerierter Phosphatbinder, ohne erhöhte Akkumulation im Körper, hat hinsichtlich der Hyperphosphatämietherapie und einer „low-turnover“ Osteopathie positive Ergebnisse in einer Studie gezeigt und könnte in Zukunft bei CNI- und Dialysepatienten Anwendung finden [9].

Begleitend zur Phosphatbindergabe wurde eine Therapie mit aktivem und inaktivem Vitamin D bzw. einer Kombination aus beidem durchgeführt. Vitamin D bewirkt eine Erhöhung der intestinalen Kalziumresorption. Bereits kleine Dosen an Vitamin D hemmen die Parathormonsekretion, beugen einer Nebenschilddrüsenhyperplasie vor und halten hypertrophes parathyreoidales Gewebe stabil [57, 72]. Unter den CNI-Patienten, die mit Vitamin D versorgt wurden, war der Anteil der Patienten mit normalen iPTH-Spiegeln mit 8,5 % geringer als der Anteil der CNI-Patienten ohne Vitamin D-Therapie (41,8 %). Die Dialysepatienten wiesen in 12 % mit Therapie und in 10 % ohne Vitamin D-Therapie einen normalen iPTH-Spiegel auf. Diesem Sachverhalt werden pathophysiologisch verschiedene Gründe zugeschrieben. Ein vermindertes Ansprechen von Calcitriol in der Urämie kann in einer reduzierten Anzahl von Calcitriolrezeptoren in den Nebenschilddrüsen liegen [40, 55]. Niereninsuffiziente weisen meist eine metabolische Azidose auf, welche die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese hemmt und die Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen fördert [38]. Außerdem muss daran gedacht werden, dass durch langjährige Niereninsuffizienz eine autonome Hyperplasie mit monoklonaler Proliferation der Nebenschilddrüsenzellen im Sinne

eines tertiären Hyperparathyreoidismus entstehen kann [46]. Die proliferierten Parathyreoideazellen sprechen in dieser autonomen Situation nicht mehr auf die Vitamin D-Therapie an. Normales Nebenschilddrüsengewebe ist sehr sensitiv hinsichtlich kleinster Veränderungen des Kalziumspiegels. Im Zuge der parathyreoidalen Proliferation geht dies verloren [15]. Außerdem musste an eine zu niedrige Vitamin D-Dosierung gedacht werden, die dem Bedarf des Körpers und dem Ausmaß des sHPT nicht entsprach.

CNI-Patienten mit Vitamin D-Therapie wiesen einen durchschnittlich niedrigeren iPTH-Wert (105 ng/l) auf als ohne Therapie (180 ng/l). Unter den Dialysepatienten lag der iPTH-Spiegel im Mittel mit Vitamin D-Therapie höher (256 ng/l) als ohne (146,5 ng/l). Die Vitamin D-Therapie der CNI-Patienten hat damit das Ziel einer Senkung des iPTH-Spiegels erfüllt. Der iPTH-Spiegel der Hämodialysepatienten könnte weiter gesenkt werden, derjenige der CNI-Patienten leicht höher liegen. 61 % der CNI-Patienten wurden mit einer Wochendosierung 25(OH)D₃ von 8418 I.E. und 39 % der Fälle mit einer Wochendosierung 1,25(OH)₂D₃ von 3,2 µg therapiert, d.h. es wurden 0,46 µg/d verordnet. Von den Dialysepatienten wurden 65 % im Mittel mit 8266 I.E. 25(OH)D₃ pro Woche und knapp 27 % mit einer Wochendosis von 6,6 µg 1,25(OH)₂D₃ therapiert. Beide Patientengruppen überschritten die empfohlene Höchstdosis von 1 µg/d (0,1 µg/kg KG/Woche) nicht [71].

Da die iPTH-Spiegel vor allem in der Dialysegruppe erhöht und die Höchstdosen an verordnetem Vitamin D noch nicht erreicht waren, ist eine Intensivierung der Vitamin D-Therapie notwendig. Laut K/DOQI-Guidelines können Patienten mit 25(OH)D₃-Spiegeln zwischen 16 und 30 ng/ml Vitamin D-Dosen bis zu 50.000 IU/Monat, d.h. 12.500 IU pro Woche erhalten [51]. Dies bedeutet, dass die Dosis an Vitamin D innerhalb beider Patientengruppen noch erhöht werden könnte. Die K/DOQI-Guidelines empfehlen eine Vitamin D-Therapie ab einem 25(OH)D₃-Wert <30 ng/ml. Mit durchschnittlichen inaktiven Vitamin D-Hormonspiegel von 20 ng/ml in beiden Subgruppen war der Beginn einer Vitamin D-Therapie zum geeigneten Zeitpunkt erfolgt. Entsprechend der Empfehlungen der K/DOQI-Guidelines (s.o.)

sollten in Fällen hoher Vitamin D-Dosierungen regelmäßige Kalziumspiegelkontrollen stattfinden, um eine Hyperkalzämie zu vermeiden.

In einer Untersuchung wurde herausgestellt, dass die Therapie mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ der bedeutendste Faktor der Behandlung von Vitamin D-Defiziten war und andere hydroxylierte Metaboliten keine Bedeutung hatten [54]. Da 62 % der gesamten Population mit $25(\text{OH})\text{D}_3$ (61 % der CNI-Patienten und 65 % der DP) und nur 34 % mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (38 % der CNI-Patienten und 26,5 % der DP) behandelt waren, sollte eine Umstellung der Therapie auf einen aktiven Vitamin D-Metaboliten in Erwägung gezogen werden.

Vitamin D wurde in dieser Studienpopulation ausschließlich p.o. verabreicht. Es lag die Vermutung nahe, dass i.v. zugeführtes Vitamin D effektiver ist als p.o. appliziertes, was vereinzelt auch bewiesen wurde [64]. Mazess et al. führten eine Metaanalyse von 15 Studien durch und fanden in 10 klinischen Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied zwischen oral und i.v. zugeführtem Vitamin D [49]. Dies ließ vermuten, dass die Art der Applikation nicht vordergründig die Therapieineffizienz bestimmt.

Um festzustellen, welche $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel diejenigen Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus aufwiesen, wurden die CNI- und Dialysepatienten nach der Studie von Cannata-Andia et al. [4] analysiert. Diese Autoren gruppieren die Vitamin D-Spiegel einer unselektierten Normalbevölkerung in 3 Konzentrationsbereiche. Neben der Beziehung zwischen intaktem Parathormon und $25(\text{OH})\text{D}_3$, wurde die Prävalenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus in Abhängigkeit vom $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel im Serum untersucht. Personen, die einen $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel unter 10 ng/ml aufwiesen, hatten in 33 % der Fälle einen sekundären Hyperparathyreoidismus; zwischen 10 und 18 ng/ml waren es 20 % und über 18 ng/ml betraf dies 13 %. Mit ansteigendem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel nahm die Prävalenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus ab.

Die eigene Studienpopulation der chronisch niereninsuffizienten und Dialysepatienten wies eine gegensätzliche Assoziation auf. Mit steigenden $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegeln nahm die Prävalenz eines sHPT zu. Von 192 nicht dialysepflichtigen chronisch niereninsuffizienten Patienten wurden bei 11 % mit einem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel

unter 10 ng/ml, bei 22 % zwischen 10 und 18 ng/ml und bei 29 % mit einem 25(OH)D₃-Spiegel über 18 ng/ml ein sHPT nachgewiesen. Mit 29 % aller CNI-Patienten waren dies 15 % mehr als in der Population der Cannata-Andia et al.-Studie. Unabhängig vom iPTH-Spiegel lag der Anteil aller CNI-Patienten (n= 192), eingeteilt in die 3 Bereiche der 25(OH)D₃-Spiegel, durchschnittlich 5 bis 10 % höher als die selektierte sHPT-Gruppe (n= 118).

20 % der 69 Dialysepatienten wiesen bei einem 25(OH)D₃-Spiegel unter 10 ng/ml einen sHPT auf; zwischen 10 und 18 ng/ml waren 28 % und über 18 ng/ml waren 43,5 % der Patienten betroffen. 25(OH)D₃-Spiegel über 18 ng/ml wiesen 30 % mehr Patienten als in der Studie von Cannata-Andia et al. auf. Die Einteilung der Dialysepatienten mit erhöhtem iPTH-Spiegel (n= 63) ergab ähnliche Prozentangaben wie die aller Dialysepatienten (n= 69) unabhängig vom iPTH-Spiegel.

Die Patienten wurden mit Vitamin D medikamentös versorgt, was die 25(OH)D₃-Spiegel ansteigen ließ. Je größer der Grad der Niereninsuffizienz, desto höhere Cholecalciferoldosen wurden gegeben. Bei einem Großteil der Patienten konnte so ein Entgleisen des sHPT verhindert werden. Die Patienten, die einen sHPT bei 25(OH)D₃-Spiegeln unter 10 ng/ml aufwiesen, waren noch nicht mit Vitamin D-behandelt, die Dosierung war nicht ausreichend hoch, die Therapie hat nicht angeschlagen, verursacht durch Resistenzentwicklungen infolge Calcitriolrezeptormangels [16], oder der Zielbereich wurde anders definiert. Patienten mit 25(OH)D₃-Werten zwischen 10 und 18 ng/ml wurden wahrscheinlich mit zu geringen Vitamin D-Dosen behandelt, wodurch die Ausbildung eines sHPT nicht verhindert werden konnte. 29 % der CNI- und 43,5 % der Dialysepatienten hatten trotz ausreichender Vitamin D-Therapie einen sHPT. Besonders unter den Dialysepatienten, welche oft jahrelang unter einem sekundären Hyperparathyreoidismus leiden, kann sich ein tertiärer Hyperparathyreoidismus mit autonomer Hyperplasie der Nebenschilddrüsenzellen entwickeln [40]. Diese Patienten konnten aufgrund der Laborparameter nicht eindeutig identifiziert werden.

Insgesamt ist eine Intensivierung der Phosphatbinder- und Vitamin D-Therapie bei beiden Gruppen empfehlenswert. Insbesondere ist der vermehrte Einsatz von

aktiven Vitamin D-Metaboliten erforderlich. Der limitierende Faktor ist dabei die Hyperkalzämie, weshalb regelmäßige Serumkontrollen erforderlich sind. Besonders die Dialysepatienten hatten Reserven hinsichtlich einer intensiveren Vitamin D-Therapie. 30 % mehr Patienten hätten mit Vitamin D versorgt werden können, eine Erhöhung der Wochendosierung beider Populationen wäre möglich.

4. Modellanalyse und Vorhersage von iPTH

4.1 Korrelative Zusammenhänge

Um die entscheidenden Einflussfaktoren für die iPTH-Spiegel bzw. den Grad des sekundären Hyperparathyreoidismus in der hier untersuchten Population von CNI-Patienten im Vergleich zu Dialysepatienten zu bestimmen, wurden Korrelationen und Regressionsgleichungen berechnet. Dies sollte zunächst zur Orientierung dienen und diejenigen Faktoren herausfiltern, die die besten Vorhersagen des iPTHs ermöglichen, unabhängig von kausalen Zusammenhängen. Lineare und logarithmische Modelle wurden hinsichtlich der besten Anpassung analysiert. Von den untersuchten Parametern waren das Serumkreatinin, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und die Kreatinin-Clearance signifikant mit dem Serum-iPTH assoziiert. Es ergaben sich verschiedene korrelative Zusammenhänge vor allem bei den CNI-, dagegen fast keine bei den Dialysepatienten.

Das iPTH der CNI-Patienten zeigte signifikant schwache korrelative Zusammenhänge zu den Nierenretentionsparametern Harnstoff, Serumkreatinin und zur Kreatinin-Clearance. Obwohl die Serumkalziumspiegel direkt durch Parathormon beeinflusst wurden, konnte keine Korrelation zwischen iPTH und dem Kalzium im Serum nachgewiesen werden. Die Kalziumspiegel der CNI-Patienten wurden lange Zeit konstant gehalten und standen daher rein mathematisch in keinerlei Zusammenhang mit dem Parathormon. Die Korrelationen von iPTH mit Phosphat entsprach den pathophysiologischen Erwartungen und zeigte einen schwachen Zusammenhang. Auch in der Studie von Felsenfeld und Rodriguez konnte ein höchst signifikanter

Zusammenhang zwischen Phosphat im Serum und den iPTH-Werten ermittelt werden [17]. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass eine Senkung des Phosphatwertes die iPTH-Spiegel signifikant beeinflussen kann.

Des Weiteren korrelierte Kalzium signifikant mit Phosphat sowie den Totalprotein- und Albuminspiegeln, da es im Plasma zu 45 % an Albumin gebunden war. Der Abfall des Albumins um 1 g/dl erniedrigte das Gesamt-Kalzium um 0,25 mmol/l [15]. Weitere pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Kalzium-, Phosphat-, Serumkreatinin-, Harnstoffspiegeln und der Kreatinin-Clearance wurden durch signifikante Pearson-Korrelationen bestätigt.

Die Zusammenhänge des Kalziums und Phosphates im Serum mit den Nierenretentionsparametern wurden auch für das Kalzium-Phosphat-Produkt ermittelt. In der vorliegenden Studienpopulation wurde nachgewiesen, dass das Kalzium-Phosphat-Produkt im wesentlichen vom Phosphatwert abhing, sogar mathematisch identisch zu sein schien. Im klinischen Alltag wäre aus diesem Grunde eine Berechnung des Kalzium-Phosphat-Produktes nicht mehr unbedingt nötig und würde neben Zeitersparnis einer klinischen Vereinfachung zugänglich sein, indem man sich auf den Phosphatspiegel konzentriert.

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Serumspiegeln der Vitamin D-Hormone und des iPTH ermittelt. Für diesen Sachverhalt können verschiedene Ursachen herangezogen werden. Da nur etwa 50 % der CNI- und 67 % der Dialysepatienten mit Vitamin D therapiert wurden, könnte die Korrelation auch verfälscht sein. Es ist zu bedenken, dass eine Vitamin D-Therapie anfänglich die PTH-Spiegel senkt, jedoch nach gewisser Zeit ein Plateau geschaffen wird, bei dem durch Steigerung der Vitamin D-Dosis keine Veränderung der iPTH-Spiegel mehr erreicht wurde. Der direkte Zusammenhang zwischen PTH und Vitamin D könnte durch viele Syntheschritte verwischt worden sein oder die Wirkortspiegel des Vitamin D an Darm, Knochen und Nieren waren zu niedrig. Eine genaue Ursachenbestimmung war durch die bereits erfolgte Therapie erschwert.

Beide Vitamin D-Hormone standen in physiologischem Zusammenhang mit den Serumkalziumspiegeln, was pathophysiologisch in der Kalziumrückresorption im

Darm und in den Nieren stimuliert durch Vitamin D erklärbar war. Dadurch besteht die Gefahr einer Hyperkalzämie als Folge einer Vitamin D-Überdosierung, insbesondere bei Niereninsuffizienten, die den Elektrolythaushalt nicht mehr so gut regulieren können wie Nierengesunde.

Das Kalzium-Phosphat-Produkt und das Phosphat im Serum korrelierten mit den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegeln. Auch dieser Zusammenhang war nur geringgradig, d.h. er beeinflusste diese Parameter nicht in dem beabsichtigten Maße. Aus diesen Gründen scheint es wichtiger und wirkungsvoller die Phosphatspiegel zu beeinflussen, als die Vitamin D-Therapie zu erhöhen.

Weitere signifikante Zusammenhänge konnten zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $25(\text{OH})\text{D}_3$, Kreatinin-Clearance, Harnstoff- und Serumkreatininwerten ermittelt werden. Auch hier wurden pathophysiologische Zusammenhänge bestätigt. Ähnliche Ergebnisse zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und der Kreatinin-Clearance mit $p=0,429$ wurde durch Ishimura et al. [34] ermittelt. Die Synthese des $25(\text{OH})\text{D}_3$ ist unabhängig von der Nierenfunktion, weshalb hier keine Zusammenhänge bestehen.

Die multiplen Zusammenhänge waren innerhalb der Dialysegruppe nicht bzw. nur gering nachweisbar. Die Kalziumspiegel spielten bei den Dialysepatienten eine größere Rolle als in der CNI-Gruppe. Diese standen mit dem iPTH-Wert in einem geringgradigen Zusammenhang. In einem Dialysezentrum in Frankreich mit 113 Patienten korrelierte das Parathormon ebenfalls negativ mit dem Serumkalzium [23].

Während die Phosphatspiegel der Dialysepatienten in der vorliegenden Studie keinen bedeutenden Einfluss zu haben schienen, wurde von anderen Autoren ein signifikanter Unterschied ($p=0,0001$) zwischen Phosphat- und PTH-Spiegeln innerhalb einer Gruppe von 52 Dialysepatienten festgestellt und Phosphat als möglicher Anzeiger der PTH-Änderungen ermittelt [33].

Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Kates, Sherrard und Andress in ihrer Studie gekommen [41]. Es scheinen erhebliche Unterschiede in der Zusammensetzung und in den Ergebnissen verschiedener Studienpopulationen zu bestehen.

Mit fortschreitender Niereninsuffizienz können die Kalziumspiegel nicht mehr durch die ständige iPTH-Erhöhung im Normbereich gehalten werden. Außerdem wurde

experimentell bei urämischen Ratten nachgewiesen, dass die Zellen der Knochenoberfläche auf kalziumregulierende Hormone nur mit einer Minderantwort reagierten [67]. Die Rolle des Phosphates scheint bei den Dialysepatienten in den Hintergrund gedrängt zu werden, sodass besonderes Augenmerk auf die sinkenden Kalziumspiegel gelegt werden muss. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Vitamin D-Hormonspiegel in keinem signifikantem Zusammenhang zu den Serumspiegeln von Kalzium, Phosphat und dem Kalzium-Phosphat-Produkt standen, wie es bei den CNI-Patienten der Fall war.

Die Therapie der chronisch niereninsuffizienten Patienten unterscheidet sich somit von der der Dialysepatienten. Während im nicht-dialysepflichtigen Stadium die Phosphatspiegel gesenkt werden sollten, trat im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz eine Beeinflussung der Kalziumspiegel in den Vordergrund. Es müssen aber auch die 25(OH)D₃-Spiegel beachtet werden, ein Hauptrisikofaktor in der Entwicklung eines HPT [23]. Eine Korrelation zwischen iPTH und 25(OH)D₃ konnte jedoch in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Da das Parathormon im Mittelpunkt des Interesses stand, wurden diejenigen klinisch-chemischen Parameter, die einen signifikanten Einfluss auf das iPTH hatten, ermittelt und Regressionsgeraden berechnet. Die einbezogenen Variablen waren die Kreatinin-Clearance, das Serumkreatinin, -kalzium, -phosphat und das Kalzium-Phosphat-Produkt. Unter den CNI-Patienten waren alle Variablen bis auf das Serumkalzium signifikant mit iPTH korreliert ($p < 0,001$). Innerhalb der Dialysegruppe konnten keine Signifikanzen mit diesen klinisch-chemischen Parametern (s.o) ermittelt werden. Aus diesem Grund war die mathematische Ableitung des iPTHs anhand von Laborparametern nur für die CNI-Patienten möglich.

Es war möglich die iPTH-Werte anhand von Serumspiegeln für Kreatinin, Phosphat, für das Kalzium-Phosphat-Produkt und die Kreatinin-Clearance richtungsweisend zu ermitteln. Diese mathematischen Beziehungen sollten zur groben Orientierung dienen, um in der Klinik die kostenintensive Bestimmung des Parathormons zu minimieren. Es wurden Schwellenwerte der 1- bis 4fach erhöhten iPTH-Spiegel eines niereninsuffizienten Patienten ermittelt werden (Tabelle 14). Bei

einem chronisch niereninsuffizienten Patienten, der eine Kreatinin-Clearance von 27 ml/min aufwies, konnte mit einem 2fach erhöhtem iPTH-Spiegel von ca. 130 ng/l gerechnet werden. Dementsprechend ließen sich auch iPTH-Erhöhungen anhand der anderen vier klinisch-chemischen Parameter ermitteln (Tabelle 14). Sie waren aber weniger zuverlässig.

4.2 Modellanalyse und Wichtung

Mit Hilfe des Einschlussmodells und eines schrittweisen Ausschlussverfahrens wurde von den 5 Variablen das Serumkreatinin als signifikant ermittelt. Die Aussagekraft der Gleichungen wurde in Vierfeldertesten ermittelt. Für niedrige Kreatininspiegel im Serum ($<200 \mu\text{mol/l}$) wurden hohe Spezifitäten berechnet. Je weiter die Niereninsuffizienz fortschritt, desto sensibler wurde die Bestimmung des iPTHs aus dem Serumkreatininwert. Hohe Sensitivitäten ließen sich für Serumkreatininspiegel über $300 \mu\text{mol/l}$ und iPTH-Erhöhungen um das Doppelte der Norm, Spiegel über $400 \mu\text{mol/l}$ und iPTH-Erhöhungen über das 3fache der Norm sowie Spiegel über $500 \mu\text{mol/l}$ über das 4fache der Norm errechnen. Die Kreatinin-Clearance zur Bestimmung von Richtwerten für iPTH erreichte lediglich bei Werten über 60 ml/min für alle iPTH-Spiegel eine hohe Sensitivität. Je niedriger die Kreatinin-Clearance, desto weniger sensibel war der jeweilige Grenzwert bei der iPTH-Vorhersage, d.h. desto weniger zuverlässig waren die iPTH-Schätzungen. Vorrangig sollten somit die Serumkreatininwerte in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz als iPTH-Vorhersage dienen. Die Kreatinin-Clearance kann v.a. bei Patienten im Niereninsuffizienzstadium 2 nach K/DOQI zur Anwendung kommen. Die orientierende iPTH-Bestimmung aus dem Serumkalziumwert und dem Kalzium-Phosphat-Produkt war sensitiv, jedoch wenig spezifisch; war somit also weniger als iPTH-Vorhersage geeignet. Die Spezifität und Sensitivität für Phosphat lagen zwischen 50 % und 70 %.

Mit Hilfe des Einschlussmodells wurden alle klinisch-chemischen Parameter auf ihren signifikanten Zusammenhang mit iPTH getestet; als einzige übriggebliebende Variable wurde das Serumkreatinin ermittelt. Auch das Modell des schrittweisen Ausschlusses

bestätigte die Signifikanz mit iPTH nur für das Serumkreatinin. Auf diese Variable und die in der Pearson'schen Korrelationsberechnung signifikanten Parameter Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und Kreatinin-Clearance sollte im klinischen Alltag besonders geachtet werden. Diese Ergebnisse gelten jedoch nur für den aktuellen Versorgungsgrad mit Vitamin D – Präparaten, d.h. bei einer Intensivierung der Therapie und veränderten iPTH-Spiegeln und anderen Knochenstoffwechselfparametern können sich ggf. andere signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen ergeben bzw. die Schwellenwerte der Vorhersage und ihre Sensitivität und Spezifität ändern.

Mit den ermittelten mathematischen linearen und logarithmischen Beziehungen sollte allerdings nicht zu streng in der Praxis umgegangen werden, da sie nur eine Näherung der iPTH-Werte darstellen. Die vorwiegend lineare Beziehung stellt eine Idealisierung dar. Man sollte bedenken, dass die tatsächliche biologische Beziehung auch sigmoid aussehen kann. Die in Tabelle 14 dargestellten Werte sind also nur als idealisierte Näherung zu verstehen. Die tatsächlichen Werte streuen erheblich, wie aus den Abbildungen 4 bis 9 deutlich hervorgeht. Dennoch können die Ergebnisse als eine Art „Faustregel“ für den klinischen Alltag gesehen werden.

7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden retrospektiven Querschnittstudie zeigten die demographischen Charakteristiken der beiden Studienpopulationen von CNI- und Dialysepatienten bis auf kleine Differenzen keine wesentlichen bzw. für die Interpretation der weiteren Daten zum HPT und Knochenstoffwechsel primär zu berücksichtigenden Unterschiede auf.

Die Studie zeigte, dass eine Intensivierung der Phosphatbinder- und Vitamin D-Therapie bei beiden Gruppen nötig ist; es müssen mehr Patienten mit höheren Dosierungen behandelt werden. Hinsichtlich der Vitamin D-Therapie wäre insbesondere der vermehrte Einsatz von aktiven Vitamin D-Metaboliten nötig. Besonders die Dialysepatienten hatten Defizite hinsichtlich einer intensiveren Vitamin D-Therapie.

Trotz Erschwernis bei der Interpretation durch die Vitamin D-Therapie, wurde die Notwendigkeit der Behandlung eines HPT mit Vitamin D und Phosphatbindern in beiden Untersuchungsgruppen deutlich.

Bei der Ermittlung von Schwellenwerten für das intakte Parathormon anhand von klinisch-chemischen Parametern hat sich das Serumkreatinin durch schrittweisen Ausschluss der Parameter Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und Kreatinin-Clearance im statistischen Modell der Regressionsanalyse als signifikant herausgestellt (Tabelle 14).

Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Spezifität mit erhöhten Serumkreatininwerten rasch abnahm und die Sensitivität zunahm. Für den klinischen Alltag spielen vor allem eine gute Sensitivität und ein guter positiver Vorhersagewert eine Rolle.

Dies war bei Serumkreatininwerten ab 300 $\mu\text{mol/l}$ und einer iPTH-Erhöhung um das 2fache, ab 400 $\mu\text{mol/l}$ und iPTH-Erhöhung um das 3fache und über 500 $\mu\text{mol/l}$ und iPTH-Erhöhrungen um das 4fache des Referenzbereiches der Fall.

Die anderen Parameter könnten auch als Anzeiger für das iPTH bei chronisch niereninsuffizienten Patienten genutzt werden, waren aber weniger zuverlässig (Tabelle 14).

Für die Gruppe der Dialysepatienten war hingegen keine Vorhersage von iPTH-Spiegeln anhand von Laborwerten möglich.

Sowohl für chronisch Niereninsuffiziente als auch für Dialysepatienten waren bisher keine Sensitivität- und Spezifitätsberechnungen durchgeführt, sodass Vergleichsmöglichkeiten nicht gegeben sind.

Des Weiteren muss damit gerechnet werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht auf alle chronisch niereninsuffizienten Patienten übertragbar sind, denn der Grad der Niereninsuffizienz, regionale Unterschiede und die Therapie sind zu berücksichtigen.

Solcher Studien für alle Niereninsuffizienzstadien nach K/DOQI sind hinsichtlich einer Qualitätssicherung sowie Modellbestimmung und Formulierung von „Faustregeln“ sinnvoll. Des Weiteren wäre eine Einbeziehung und statistische Betrachtung anderer in dieser Studie vernachlässigter Parameter denkbar.

Abbildungsverzeichnis

	Seite
1 Prävalenz von Hyperparathyreoidismus (%) innerhalb der CNI-, Dialysegruppe und einer Vergleichspopulation [4] in Abhängigkeit vom 25(OH)D ₃ -Spiegel	38
2 Streudiagramm von Kreatinin-Clearance und iPTH mit Regressionsgerade	44
3 Streudiagramm von Serumkreatinin und iPTH mit Regressionsgerade	45
4 Streudiagramm von Kalzium und iPTH mit Regressionsgerade	46
5 Streudiagramm von Phosphat und iPTH mit Regressionsgerade	47
6 Streudiagramm von Ca×P und iPTH mit Regressionsgerade	48
7 Streudiagramm von Phosphat und Ca×P mit Regressionsgerade	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
1 Bestimmungsmethode und Referenzbereich der klinisch-chemischen Parameter	16
2 Altersverteilung, Geschlecht und Diagnosen der CNI- und Dialysepatienten	23
3 Patientencharakteristika der CNI-Patienten und Dialysepatienten;* χ^2 - bzw. t-Test für den Vergleich von CNI- und DP-Gruppe	24
4 Klinisch-chemische Parameter der chronisch niereninsuffizienten und Dialysepatienten mit t-Test	27
5 Anteil der im Normbereich für Parathormon, Kalzium-Phosphat-Produkt und Albumin liegenden Patienten und Einfluss einer Vitamin D-Therapie	29
6 Ergebnisse der Knochendichtemessung, Anteil der mit Vitamin D und Phosphatbinder behandelten Patienten mit χ^2 -Test	31
7 Klinisch-chemische Parameter der CNI-Patienten mit bzw. ohne Vitamin D-Therapie und t-Test	32
8 Klinisch-chemische Parameter der Dialysepatienten mit bzw. ohne Vitamin D-Therapie und t-Test	33
9 Vitamin D-Wochendosierungen der CNI- und Dialysepatienten mit Häufigkeiten und Prozentangaben	36
10 Häufigkeit von 25(OH)D ₃ -Serumspiegeln bei CNI und Dialysepatienten in der Gruppeneinteilung nach [4] sowie Anteil erhöhter iPTH-Spiegel (>65 ng/l) je Gruppe	37
11 Korrelation nach Pearson für den Zusammenhang der einzelnen klinisch-chemischen Parameter untereinander innerhalb der CNI-Patientengruppe	41
12 Korrelation nach Pearson für den Zusammenhang der einzelnen klinisch-chemischen Parameter untereinander innerhalb der Dialysegruppe	42

13	Ergebnisse der linearen bzw. logarithmischen Regression zur Vorhersage von iPTH mit Bestimmtheitsmaß R^2 , Signifikanz des Modells, Y-Achsenabschnitt b_0 und Steigung b_1 (lineares Modell) bzw. konstanter Faktor b_1 (log. Modell) für die CNI- und Dialysegruppe	52
14	Grenzwerte klinisch-chemischer Parameter bei ein-, zwei-, drei- und vierfach erhöhtem iPTH bei den CNI-Patienten	52
15	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus der Kreatinin-Clearance der CNI-Patienten	55
16	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus Serumkreatinin der CNI-Patienten	56
17	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus dem Phosphat der CNI-Patienten	57
18	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Ermittlung der Aussagekraft für die Bestimmung des iPTH aus dem Kalzium-Phosphat-Produkt der CNI-Patienten	58

Literaturverzeichnis

- [1] Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V et al. (1998) High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 9: 1845-52.
- [2] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW and Port FK(1998) Association of Serum Phosphorus and Calcium \times Phosphate Product with Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-17.
- [3] Block GA, Port FK (2001) Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 37: 1331-3.
- [4] Cannata-Andia JB and Alonso CG (2002) Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1875-78.
- [5] Christian RC and Fitzpatrick LA (1999) Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 443-8.
- [6] Cockcroft DW and Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41.
- [7] Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E (2001) Role of Calcium-Phosphate-Produkt and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *Am Soc Nephrol* 12: 2511-16.
- [8] Cronin RE (2003) Treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. UpToDate: www.uptodate.com

[9] De Broe ME and D'Haese PC (2004) Improving outcomes in hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Suppl 1): i14-i18.

[10] Deicher R und Hörl WH (2001) Renale Osteopathie: Neue Aspekte in der Therapie mit Vitamin-D-Analoga und Kalcimimetika. *Nieren- und Hochdruckkrankh* 30: 59-66.

[11] Delling G (1985) Morphologie der renalen Osteopathie. *Dialyse* 10: 16-18.

[12] Delmez JA and Slatopolsky E (1992) Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*: 303-17.

[13] Deutsch E, Geyer G und Wenger R. *Laboratoriumsdiagnostik*. Karger-Verlag (1992) S.639,643-49.

[14] Druecke TB (1996) A clinical approach to uremic patient with extraskeletal calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 11: 37-42.

[15] Druecke TB (1995) The parathyreoid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48: 259-72.

[16] Emminger HA. *Exaplan*. Urban & Fischer Verlag, München, Jena (2004) S.1926.

[17] Felsenfeld AJ and Rodriguez M (1999) Phosphorus, Regulation of Plasma Calcium, and Secondary Hyperparathyroidism: A Hypothesis to Integrate a Historical and Modern Perspective. *J Am Soc Nephrol* 10: 878-90.

[18] Finch JL, Ross FP, Brown AJ, Denada M, Slatopolsky E (1996) Phosphorus increases PTH secretion and synthesis in cultured rat parathyreoid glands. *J Am Soc Nephrol* 7: 1813.

- [19] Freemont T and Malluche HH (2005). Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from prospective study of lanthanum carbonate. Clin Nephrol 65: 138-45.
- [20] Frei U und Schober-Halstenberg HJ (1999) Annual Report of the German Renal Registry 1998. Nephrol Dial Transplant 14: 1085-90.
- [21] Frei U und Schober-Halstenberg HJ (2004) Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2003/2004. www.quasi-niere.de
- [22] Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. Die Innere Medizin. Schattauer-Verlagsgesellschaft mbH (2000) S. 859-61.
- [23] Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Archard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A (1999) Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? Kidney Int 55: 2169-77.
- [24] Goodman WG (2004) The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. Semin Dial. 2004;17: 209-16.
- [25] Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F (2000) Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 15: 1014-21.
- [26] Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 21: 1011-53.

[27] Guidelines Subcommittee (1999) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 17: 171-83.

[28] Haas M (2004) Renal osteodystrophy. *Wien Med Wochenschr.* 154(5-6): 107-18.

[29] Hallbach J. *Klinische Chemie für den Einstieg.* Georg-Thieme-Verlag (2001) S.96-97.

[30] Herold G. *Innere Medizin* (2004) S.591, 646-47.

[31] Hsu CH (1997) Are we mismanaging Calcium and Phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 29: 641-49.

[32] Hutchinson AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R (1993) Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44: 1071-77.

[33] Indridason OS, Pieper CF and Quarles LD (1998) Predictors of short-term changes in serum intact parathyroid hormone levels in hemodialysed patients: Role of phosphorus, calcium, and gender. *J Clin Endocrin & Metab* 83: 3860-66.

[34] Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto E, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H (1999) Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialysed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 55 1019-27.

[35] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. (2003) Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:244-52.

[36] Jehle DR, Keller F und Jehle PM (1998) Pathophysiologie, Klinik und Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus. Nieren- und Hochdruckkrankh 27: 323-28.

[37] Jehle P. Osteologie forum. Renale Osteopathie-update 2004. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (2004) S.33-48.

[38] Jehle PM und Deuber HJ. Renale Osteopathie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2001) S.4-13, 25-26.

[39] Johnson CA, McCarthy J, Bailie GR, Deane J, Smith S (2002) Analysis of renal bone disease treatment in dialysis patients. Am J Kidney Dis 39: 1270-77.

[40] Johnson RJ and Feehally J (2000) Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby: 69.3.

[41] Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL (1997) Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 30: 809-13.

[42] Keil E und Fiedler H. Klinische Chemie-systematisch. Uni-Med Verlag AG (2000) S.239.

[43] Kleophas W. Diabetes und Dialyse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000) S. 11-24, 30, 58.

[44] Kuhlmann, Walb, Luft. Nephrologie (2003) Georg-Thieme-Verlag. S. 306,333-35.

[45] Llach F (1995) Secondary hyperparathyreoidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. Am J Kidney Dis 25: 663-79.

[46] Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drücke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimbürger O and Ritz E (2002) Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 17: 723-31.

[47] Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC (2004) The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant* 19: 19-113.

[48] Marshall SM (2004) Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 80: 624-33.

[49] Mazess RB and Elangovan L (2003) A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*: 319-25.

[50] National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (1995) Causes of Death. Annual Data Report. US Renal Data System Vol. 14: 79-90.

[51] National Kidney Foundation (2003) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (Suppl 3):1-201.

[52] National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: 1-266.

[53] Neumann B (2004) Wegweiser für die Therapie der Hyperphosphatämie: Die K/DOQI-Guidelines. *Nieren- und Hochdruckkrankh* 12: 669-78.

[54] Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, Gleed J, O'Riordan JL (1980) Metabolites of vitamin D in human vitamin-D deficiency: effect of vitamin D3 or 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 2: 612-15.

[55] Quarles LD, Lobaugh B and Murphy G (1992) Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*: 145-50.

[56] Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E (1991) Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6: 162-69.

[57] Ritz E, Kuster S, Schmidt-Gayk H, Stein G, Scholz C, Kraatz G and Heidland A (1995) Low dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 10: 2228-34.

[58] Rose BD and Henrich WL (2002) Pathogenesis of renal osteodystrophy. UpToDate 2003: www.uptodate.com

[59] Rose BD and Post TW (2003) Calcium and phosphate metabolism in renal failure. UpToDate 2003: www.uptodate.com

[60] Salusky IB and Goodman WG (2002) Cardiovascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: 336-39.

[61] Salusky IB and Goodman WG (2001) Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *Am Soc Nephrol* 12: 1978-85.

[62] Slatopolsky E, Brown A, Dusso A (1999) Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int (Suppl 73)*: 14-19.

[63] Slatopolsky E, Burke S K, Dillon M A and Renagel-Study Group (1999) RenaGel®, a nonabsorbed calcium-and aluminium-free phosphate binder, lowers phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55: 299.

[64] Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H and Martin KJ (1984) Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest*: 2136-43.

[65] Stein G, Fünfstück R, Sperrschneider H and Ritz E (2002) Nephrology update. Kidney protection with antihypertensive drugs:1. *Med Klin (Munich)* 15: 541-6.

[66] Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, Ball A and Weiss NS (2000) Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58: 2200-205.

[67] Szabo A, Freesmeyer M G, Abendroth K, Stein G, Rosival L, El-Shakmak A and Ritz E (1999) Physiological doses of calcium regulatory hormones do not normalize bone cells in uraemic rats. *Eur J Clin Invest*. 29: 529.

[68] The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (1995) Causes of Death. Annual Data Report. US Renal Data System Vol. 14: www.med.umich.edu/kidney/USRDS/download/1995

[69] Thomas L. Labor und Diagnose. 5. erweiterte Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (2000) S. 221-65.

[70] Trampisch und Windeler. Medizinische Statistik. Springer-Verlag (2000) S. 254-62.

[71] UpToDate. Calcitriol: Drug information. UpToDate 2004: www.uptodate.com

[72] Vlassopoulos D, Noussias C, Revenas K, Hadjilouka-Mantaka A, Arvanitis D, Tzortzis G, Hadjiconstantinou V (1999) Long-term effects of small doses of calcitriol in hemodialysis patients with moderate secondary hyperparathyroidism. Ren Fail 2: 199-207.

[73] Wanner C (2004) Kardiovaskuläres Risiko bei sekundärem Hyperparathyroidismus. Nephro News Dez: 25.

[74] Weisk R, Lingg G, Glüer CC. Osteoporose. Fischer-Verlag (1998) S. 206-18.

[75] Weiß. Basiswissen medizinische Statistik. Springer-Verlag (1999) S. 52-55, 76-86, 214.

[76] European Best Practice Guidelines Expert Group of Hemodialysis, European Renal Association (2002) Section 1. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. Nephrol Dial Transplant 17: 7-15.

Danksagung

Nach Abschluss meiner Arbeit danke ich Prof. Stein für die Überlassung des Themas, für die jederzeit fördernde Unterstützung während der gesamten Zeit sowie für richtungsbestimmende Hinweise bei der Themenbearbeitung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Bohlender für die kontinuierliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Themas sowie für die geduldige Betreuung während der gesamten Zeit.

Des Weiteren danke ich der Klinik für Innere Medizin III für die Möglichkeit der Einsicht in die Krankenakten der nephrologischen Ambulanz sowie dem Kuratorium für Hemodialyse in Jena-Drakendorf für die Einsicht der Akten der Dialysepatienten.

Am Ende danke ich meiner Familie und Freunden für die seelische und moralische Unterstützung.

Lebenslauf

Name, Vorname	Leibeling, Nadine
Anschrift	Stolberger Str. 64 in 99734 Nordhausen
Geburtsdatum und –ort	16.05.1981 in Nordhausen
Schulischer Werdegang	September 1987 bis Juli 1991 „Karl-Marx-Schule“ Nordhausen September 1991 bis Juni 1999 „Staatliches Gymnasium Wilhelm von Humboldt“ Nordhausen
Hochschule	Oktober 1999 bis voraussichtlich Dezember 2005 „Friedrich-Schiller-Universität“ Jena
Fachrichtung	Humanmedizin
Abschluss	Staatsexamen

Ort, Datum

Unterschrift

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben Prof. Dr. G. Stein und Dr. J. Bohlender, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Nadine Leibelng